

**Aus der Frauenklinik im Klinikum Krefeld
Vorstand Herr Professor Dr. med. Jörg Baltzer**

Thema der Dissertation:

**Problemkarzinom Ovarialkarzinom
Behandlung von Frauen mit Ovarialkarzinom
an der Frauenklinik im Klinikum zu Krefeld**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig – Maximilian – Universität zu München**

vorgelegt von

Herrn Sinan Wohby Koudsi

aus Berlin

2003

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: **Herr Professor Dr. med. J. Baltzer**
 Direktor der Frauenklinik des Klinikums Krefeld
 Lutherplatz 40, 47805 Krefeld

Mitberichterstatter:

Priv. Doz. Dr. P. Hillemanns
Prof. Dr. J. Hasford

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:**

Herr Professor Dr. med. K. Frieze
Direktor der 1. Universitätsfrauenklinik München
Maistrasse 11, 80337 München

Dekan: **Prof. Dr. Dr. h.c. Klaus Peter**

Tag der mündlichen Prüfung: **06.05.2004**

Inhalt:

1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung und Untersuchungsziel	2
3.	Krankengut und Methodik	3
3.1	Patientinnenkollektiv	3
3.2	Präoperative Diagnostik	4
3.3	Therapie	
3.3.1	Operative Behandlung	4
3.3.2	Einsatz des CUSA-gerätes	5
3.3.3	Lokalisation und Größe des belassenen Tumorrestes	6
3.3.4	Lymphknotenentfernung	7
3.3.5	Rezeptorstatus	7
3.3.6	Stadienbezogenes operatives Vorgehen	7
3.3.7	Operatives Vorgehen bei Interventionslaparotomie	9
3.3.8	Operateure	9
3.3.9	Postoperative Betreuung	9
3.4	Nachbehandlung	
3.4.1	Verzicht auf Chemotherapie im FIGO-Stadium I	10
3.4.2	Chemotherapie	10
3.4.3	Chemotherapie bei Rezidivtumoren	11
3.4.4	Verwandte Chemotherapienschemata	11
3.4.5	Antiemetische Behandlung	12
3.4.6	Supportive Maßnahmen	12
3.4.7	Aszites	13
3.4.8	Komplikationen bei Chemotherapie	13
3.4.9	Praktisches Vorgehen bei Chemotherapie	14
3.5	Auswertungsmethode	14
4.	Klinische Untersuchungsergebnisse	
4.1	Klinische Untersuchungsergebnisse Gesamtkollektiv	16
4.1.1	Lebensalter	16
4.1.2	Größe und Gewicht	17
4.1.3	Nikotinabusus	18
4.1.4	Anzahl der Schwangerschaften	18
4.1.5	Geborene Kinder	18
4.1.6	Menopausenstatus	18
4.1.7	Familienanamnese	19
4.1.8	Begleiterkrankungen	19
4.1.9	Zweitkarzinom	20
4.1.10	Voroperationen	20
4.1.11	Erstsymptome	20
4.1.12	Erstuntersucher	21
4.1.13	Auswärtige Untersuchungen	22
4.1.14	Histologie der operierten Karzinome	23
4.1.15	Tumorgrading	25

4.2 Klinische Untersuchungsergebnisse der Primärtherapie

4.2.1	Lebensalter	26
4.2.2	Anzahl der Schwangerschaften	26
4.2.3	Geborene Kinder	26
4.2.4	Menopausenstatus	26
4.2.5	Erstuntersucher	27
4.2.6	Präoperative Diagnostik in der Klinik	29
4.2.7	Operative Ergebnisse	29
4.2.8	Aszites	31
4.2.9	Lymphknoten	32
4.2.10	Hormonrezeptorstatus	32
4.2.11	Tumorausbreitung	32
4.2.12	Tumorrest	34
4.2.13	Intraoperative Komplikationen	35
4.2.14	Blutverlust	35
4.2.15	Postoperative Komplikationen	37
4.2.16	Inoperabilität	37
4.2.17	Postoperative Tumorstadien	38
4.2.18	Histologie der operierten Karzinome	39
4.2.19	Tumorgading	40
4.2.20	Zytostatische Behandlung	42
4.2.21	Ergebnisse der posttherapeutischen Staginguntersuchungen	44
4.2.22	Zusammenfassung der Therapieergebnisse der Primärbehandlung	45
4.2.23	Ergebnisse der auswärtigen Nachuntersuchungen	48

4.3 Klinische Untersuchungsergebnisse der 1. Interventionslaparotomie

4.3.1	Lebensalter	50
4.3.2	Schwangerschaften	50
4.3.3	Geborene Kinder	50
4.3.4	Menopausenstatus	51
4.3.5	Operative Ergebnisse	51
4.3.6	Lymphknoten	52
4.3.7	Hormonrezeptorstatus	52
4.3.8	Tumorausbreitung	53
4.3.9	Tumorrest	55
4.3.10	Intraoperative Komplikationen	56
4.3.11	Blutverlust	57
4.3.12	Postoperative Komplikationen	58
4.3.12.1	Chylaskosbildung	58
4.3.13	Postoperative Tumorstadien	60
4.3.14	Histologie der operierten Karzinome	60
4.3.15	Tumorgading	61
4.3.16	Zytostatische Behandlung	62
4.3.17	Ergebnisse der posttherapeutischen Staginguntersuchungen	63
4.3.18	Zusammenfassung der Ergebnisse der 1. Interventionslaparotomie	64
4.3.19	Ergebnisse der auswärtigen Nachuntersuchungen	65

5. Diskussion

5.1	Lebensalter	67
5.2	Risikofaktoren	
	5.2.1 Schwangerschaften und Geburten	67
	5.2.2 Nikotinabusus	67
	5.2.3 Familienanamnese	68
	5.2.4 Zweitkarzinom	68
5.3	Erstsymptome	68
5.4	Erstuntersucher	68
5.5	Diagnostik	
	5.5.1 Auswärtige Untersuchungen	69
	5.5.2 Präoperative Diagnostik	69
5.6	Histologie	70
5.7	Tumorgrading	71
5.8	Operation	71
	5.8.1 Darmresektionen	72
5.9	Tumorrest	72
5.10	Operative Komplikationen	
	5.10.1 Primäroperation	73
	5.10.2 1.Interventionslaparotomie	73
5.11	Postoperative Komplikationen	73
5.12	Zytostatische Behandlung	74
5.13	Ergebnisse	74
5.14	Zusammenfassung	76

6.	Literaturverzeichnis	78
-----------	-----------------------------	-----------

7. Anhang

7.1	Fehlende Patientinnen	85
7.2	Abkürzungen Chemotherapie	86
7.3	Auswertungsbögen	
	7.3.1 Anamnese	87
	7.3.2 Operationen und Nachbehandlungen	89
	7.3.3 Verlaufsbeobachtung	94
7.4	Lebenslauf	95
7.5	Danksagung	96

**Problemkarzinom Ovarialkarzinom
Behandlung von Frauen mit Ovarialkarzinom
an der Frauenklinik im Klinikum Krefeld
S. Koudsi**

1. Einleitung

Das Ovarialkarzinom gilt im Hinblick auf Früherkennungsmöglichkeiten und Behandlung als das gynäkologische Problemkarzinom, es steht an fünfter Stelle der malignen Tumore der Frau nach Mamma-, Lunge-, kolorektalem und Uteruskarzinom (3, 23). Unter den genannten Karzinomen hat es die höchste Mortalitätsrate aufgrund einer zumeist erst späten Erkennung und seines raschen Tumorwachstums. Die Gesamtmortalitätsrate von 7 - 11 Todesfällen pro 100.000 pro Jahr ist in den letzten 30 Jahren nur geringfügig zurückgegangen (3, 23, 74). Unabhängig vom Stadium und vom histologischen Typ beträgt die Chance, einen malignen Ovarialtumor nach der Diagnosestellung 5 Jahre zu überleben, in Europa und den USA derzeit knapp 40 % (3, 23, 74).

Das Manifestationsalter liegt bei Frauen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr, begünstigende epidemiologische Faktoren sind Fertilitätsstörungen wie Infertilität, Nullparität bzw. eine geringe Anzahl von Schwangerschaften (3, 74, 93). Bei 5 - 10 % besteht eine genetische Disposition, basierend auf einer Mutation des Gens BRCA 1 bzw. BRCA 2 (4, 85). Bei retrospektive Untersuchungen bei Patientinnen mit Keimbahnmutationen in BRCA 1 lassen erkennen, dass der Krankheitsverlauf bei BRCA 1-positiven Patientinnen günstiger war als bei BRCA 2-negativen Frauen (4, 85).

Epidemiologische Gemeinsamkeiten liegen zum Mammakarzinom (119) vor. Als weitere Risikofaktoren werden frühe Menarche, späte Menopause, perineale Talkumexposition und hoher sozioökonomischer Status angesehen (3, 23, 74).

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva scheint bei hereditär auftretenden Ovarialkarzinomen einen protektiven Effekt zu haben (85).

Ein Zusammenhang zwischen Ovarialkarzinom und hormoneller Ovulationsauslösung im Rahmen der Fertilitätstherapie wird derzeit noch kontrovers diskutiert, besonders erhöht soll das Risiko sein, wenn gehäufte Ovulationen ausgelöst wurden, ohne dass eine Schwangerschaft eingetreten war (120).

Histologisch liegt in über 90 % aller malignen Ovarialtumoren ein epitheliales Karzinom vor. Weitere Hauptgruppen sind Keimstrang-Stroma-Tumoren und die Gruppe der Keimzelltumoren. Auch innerhalb der genannten Gruppen werden weitere morphologisch bzw. prognostisch unterschiedliche Tumoren unterschieden (32, 76, 104, 105).

Die Behandlung des Ovarialkarzinoms hat sich mit zunehmendem Verständnis zu kontinuierlicher bzw. diskontinuierlicher Ausbreitung der verschiedenen malignen Ovarialtumoren und ihrer Biologie in den letzten Jahren geändert (23, 74). Drei Schritte sind besonders zu erwähnen: Zunächst kam es zu einer Verbesserung der operativen Möglichkeiten mit maximaler Tumoresektion und Entfernung der Lymphknoten im Bereich der Lymphabflusswege. Eine weitere Verbesserung stellte die Chemotherapie in Kombination mit platinhal-

tigen Substanzen dar. In jüngster Zeit wurde eine weitere Verbesserung der Behandlung durch den Einsatz der Taxane als First-line-Chemotherapie erzielt (20, 72, 80).

Die operative Behandlung wandelte sich von der früher zumeist palliativen Operation mit zunehmender Verbesserung operativer bzw. anästhesiologischer Möglichkeiten zu einem Verfahren, das eine maximale tumorreduktive Chirurgie sicherstellt. Voraussetzung ist ein exaktes intraoperatives Staging.

Mit der Zunahme operationstechnischer Maßnahmen gelang es zunehmend, eine R 0- bzw. R 1-Resektion des Karzinoms sicherzustellen, so dass eine platinhaltige Chemotherapie zur Behandlung des minimalen Tumorrestes erfolgreich eingesetzt werden konnte (2, 19, 47, 56).

Gemessen an den oben genannten Fortschritten der Therapie, hat sich insgesamt die Prognose des Karzinoms in den letzten Jahren nicht entscheidend verbessert, dies ist auf die meist erst verspätete Diagnosestellung zurückzuführen. Allerdings bleibt festzustellen, dass bezogen auf spezielle morphologisch definierte Karzinome durchaus verbesserte Überlebensraten erzielt werden konnten (3, 23, 32). So wurde die durchschnittliche Überlebenszeit um 12 - 20 Monate verlängert (23, 72, 74, 87). Zu berücksichtigen ist auch, dass Verbesserungen im Hinblick auf das symptomfreie Intervall erzielt werden konnten, das heißt, dass die Lebensqualität der behandelten Patientinnen eindeutig gesteigert wurde (13, 72, 76, 88).

2. Fragestellung und Untersuchungsziel

In letzter Zeit sind Publikationen erschienen, die in Zweifel stellen ob eine primäre Carboplatin / Taxol Chemotherapie als wirksamstes Therapieregime in Frage kommt oder ob eine Carboplatin Monotherapie ausreichend ist (121). Um diese Aspekte mituntersuchen zu können wurden die Therapieergebnisse in unserer Klinik vor dem Einsatz von Taxol in der Primärtherapie zusammengestellt und analysiert zu der Zeit in der eine platinhaltige Primärtherapie Standard war.

Für die Beurteilung von Wertigkeit, Art und Auswahl der Operation bzw. adjuvanten Chemotherapie ist eine ausreichende Anzahl von Patientinnen erforderlich, die nach übereinstimmender standardisierter Diagnostik in gleicher Weise operiert wurden bzw. nach einem standardisierten Schema eine postoperative Chemotherapie erhielten. Von Bedeutung ist auch, dass die Nachsorge in vergleichbarer einheitlicher Weise durchgeführt wurde. Diese Voraussetzungen sind gerade bei einem so inhomogenen Patientinnenkollektiv und bei einem histologisch so vielfältigen Karzinom nur dann gegeben, wenn eine Klinik über ein ausreichend großes Krankengut verfügt. Die Aussage von Multicenter-Studien mit unterschiedlichem diagnostischem und therapeutischem Vorgehen sind gelegentlich weniger aussagekräftig, da nur selten die oben genannten Kriterien eingehalten werden können.

Das vorliegende Patientinnengut der Frauenklinik im Klinikum Krefeld stellt bei dem Problemkarzinom Ovarialkarzinom mit der Vielfalt klinischer bzw.

morphologischer Aspekte eine weitgehend homogene Gruppe von Patientinnen dar, so dass eindeutige Aussagen zur Art der Operation bzw. angeschlossenen Chemotherapie gemacht werden können.

Ziel dieser Untersuchung ist es, zu überprüfen, welchen Einfluss, Ausmaß und Radikalität der Operation, z. B. Darmresektion, Einsatz des CUSA-Gerätes und die intraoperative intraperitoneale Gabe von Novantron sowie der Einsatz der unterschiedlichen Zytostatikakombinationen, auf das Überleben der Patientinnen hat.

3. Krankengut und Methodik

3.1 Patientinnenkollektiv

Für die Beurteilung der genannten Fragestellung stand das Krankengut der Frauenklinik im Klinikum Krefeld (Direktor Prof. Dr. med. J. Baltzer) zur Verfügung. In der Zeit vom 1. März 1988 bis zum 31. Dezember 1993 wurden in der Frauenklinik im Klinikum Krefeld 118 Patientinnen mit Ovarialkarzinom operiert. In die Auswertung wurden nur Patientinnen mit Karzinom aufgenommen, die zur primären operativen Behandlung eingewiesen wurden. Patientinnen, die nach auswärtiger Voroperation zur alleinigen Chemotherapie eingewiesen wurden, blieben von der Untersuchung ausgeschlossen, da die oben genannten Bewertungskriterien nicht sichergestellt waren.

Die Namen der Patientinnen wurden einem speziellen hausinternen Tumordokumentationsprogramm entnommen, in dem alle operierten Karzinompatientinnen gespeichert werden. Die Daten wurden an den mittlerweile geschlossenen Onkologischen Schwerpunkt Linker Niederrhein weitergeleitet.

Ausgewertet wurde ein Kollektiv von Patientinnen, bei denen im Gegensatz zu den meisten multizentrischen Studien eine einheitliche Diagnostik und Behandlung vorgenommen wurde. Die Anzahl der Patientinnen ist ausreichend groß, um eine eindeutige Bewertung vornehmen zu können. Die Indikation zur Operation wurde in gleicher Weise gestellt, die Art der Operation war standardisiert und erfolgte nach einheitlichem intraoperativen Staging. In gleicher Weise war eine einheitliche histopathologische Untersuchung der Operationspräparate durch das gleiche Institut (Institut für Pathologie Klinikum Krefeld, Direktor Prof. Dr. M. Gokel) sichergestellt. Die Indikation zur postoperativen Chemotherapie erfolgte aufgrund übereinstimmender Bewertungskriterien von Tumormorphologie, Tumorgrading und Staging. Die Nachsorgeuntersuchungen wurden anhand eines tumorangepassten Nachsorgeschemas gemeinsam mit den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen durchgeführt, so dass eine nahezu lückenlose Dokumentation des klinischen Verlaufes und dessen Besonderheiten sichergestellt war.

3.2 Präoperative Diagnostik

Von allen Patientinnen wurden die Befunde der präoperativen Diagnostik registriert, die entweder auswärts oder an der Frauenklinik im Klinikum Krefeld erhoben werden. Obligat waren EKG, Röntgenuntersuchung des Thorax, abdominalen und vaginalen Ultraschall des inneren Genitale. Bei ausgedehnten Befunden wurden zusätzlich Abdomensonographie, Computertomographie des Abdomens, Rektosigmoidoskopie und/oder Zystoskopie durchgeführt, um eine bestmögliche und exakte Operationsplanung sicherzustellen. Auch für das notwendige Aufklärungsgespräch mit den Patientinnen waren die Ergebnisse dieser präoperativen Untersuchungen unerlässlich.

In Abhängigkeit von der Ausdehnung und dem zu erwartenden Organbefall von Darm und/oder Blase folgte zur Planung einer eventuell notwendigen interdisziplinären Operation die Vorstellung in der Chirurgischen bzw. Urologischen Klinik des Klinikums Krefeld (Prof. Dr. P. Verreet, Prof. Dr. E. Schindler). Bei diesem interdisziplinären Vorgehen wurde nach Möglichkeit eine organerhaltende bzw. kontinenserhaltende Operation geplant. Voraussetzung für die ausgedehnten Operationen war die präoperative internistische Konsiliaruntersuchung bzw. die internistische Vorbereitung durch die Medizinische Klinik I (Prof. Dr. H. G. Klues), Medizinische Klinik II (Prof. Dr. Th. Frieling) und der Medizinischen Klinik III (Prof. Dr. D. Bach) bzw. die anästhesiologische Voruntersuchung für Anästhesiologie und spezielle Schmerztherapie (Prof. Dr. H. Harke). Bei ausgedehntem Tumor mit Darmbefall und bevorstehender Darmresektion war die sorgfältige Darmreinigung obligat.

Die präoperative gynäkologische Untersuchung erfolgte immer durch den Direktor der Klinik bzw. seinen Stellvertreter. Hierdurch war eine einheitliche Festlegung der präoperativen Maßnahmen und des operativen Vorgehens gewährleistet. Basis für die Festlegung des präoperativen Tumorstadiums war die FIGO-Klassifikation, wobei Übereinkunft besteht, dass nicht die präoperative, sondern nur die intraoperative Stadieneinteilung wegweisend für das weitere therapeutische Vorgehen bzw. für die Prognose war.

Die subtile histopathologische Untersuchung der Operationspräparate unter Einbeziehung immunhistochemischer Methoden erfolgte ausnahmslos im Institut für Pathologie des Klinikums Krefeld (Prof. Dr. M. Gokel). Hierdurch war eine standardisierte Aufarbeitung sämtlicher Operationspräparate sichergestellt.

3.3 Therapie

3.3.1 Operative Behandlung

Operationsmodus: Der Eingriff wurde vom Längsschnitt aus, der über den Nabel nach kranial verlängert wurde, vorgenommen. Basis der Operation war zunächst das sorgfältige intraoperative Staging mit systematischer Überprüfung

fung des Abdomens sowohl im Bereich des Ober- als auch im Bereich des Unterbauches. Die Asziteszytologie bzw. Spül- oder Kontaktzytologie wurde entnommen. Nach Schnellschnittsicherung des Karzinoms erfolgte als Basis der Behandlung die abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie beidseits, Resektion des großen Netzes, Appendektomie und Lymphonodektomie. Bei fortgeschrittenem Tumor (FIGO III) wurde soviel als möglich vom Tumor reseziert, um ein maximales Tumordebulking zu erzielen. Dies hatte zur Folge, dass auch ausgedehnte Darmresektionen vorgenommen werden mussten bzw. tumorbefallene Areale der Harnblase (40). Für ein optimales Tumordebulking auch an schwer zugänglichen Stellen des Abdomens hat sich der Einsatz des CUSA-Gerätes bewährt (1, 97, 114, 116).

Als inoperabel wurde ein Tumor nur dann eingestuft, wenn an Beckenwand oder Beckenboden ein so ausgedehnter Tumorbefall vorlag, dass trotz Resektion von Blasenanteilen bzw. Darmanteilen keine wesentliche Tumorreduktion möglich erschien. Auch der ausgedehnte metastatische Befall der Mesenterialwurzel wurde als inoperabler Situs eingestuft, dennoch wurde auch bei diesen Patientinnen die Operation so gestaltet, dass wenn auch keine R 0-Resektion, so doch eine R 1- bzw. R 2-Resektion resultierte.

3.3.2 Einsatz des CUSA-Gerätes

Bei Metastasen an schwer zugänglichen Lokalisationen bzw. nicht resektablen Lokalisationen, insbesondere an den großen Gefäßen, an Leber oder Zwerchfellkuppeln, wurde ein CUSA-Gerät der Firma Valleylab, USA eingesetzt. Hierbei handelt es sich um ein Gerät, das mit hochfrequentem Ultraschall arbeitet. Der hochfrequente Ultraschall führt energieabhängig zur Auflösung von Zellverbänden. Da der Wassergehalt der einzelnen Zellen für den physikalischen Effekt der Gewebeertrümmerung ausschlaggebend ist, gelingt eine Gewebeselektivität im Hinblick auf epitheliales wasserreiches und mesenchymales wasserarmes Gewebe. Die physikalischen Grundlagen des CUSA-Gerätes basieren auf dem Prinzip der Kavitation. Im Handstück des Dissektors befindet sich ein magnetostriktiver Transducer, der in der Lage ist, elektrische Energie in mechanische Energie umzuwandeln. Mit einer Spannung von bis zu 28 Volt wird ein magnetisches Feld mit einer Frequenz von 23 Kilohertz um den Transducer aufgebaut, hieraus resultieren alternierende Expansionen und Kontraktionen der in Schwingung versetzten Transducerelemente. Diese Schwingungen werden mit einer Ausschlagsamplitude von 35 - 350 μ in Abhängigkeit von der gewählten Spannung auf die gekoppelte Titanspitze übertragen. Diese Stoßwellen werden ihrerseits mit derselben Frequenz (23 kHz) durch eine flüssige Interphase bis an die Zelloberfläche fortgeleitet. Hierdurch ergeben sich in Abhängigkeit vom intrazellulären Wassergehalt gewebsselektive biophysikalische Effekte. Die parenchymatöse Zelle mit hohem Wassergehalt entwickelt einen Hohlraum oder Kavitation genannt, der unter sukzessiver Stoßwelleneinwirkung an Durchmesser zunimmt und nach Erreichen eines Maximums eine Implosion bewirkt. In der Summation dieser Effekte im Mikrobereich kommt es zu einem Aufbrechen der Zell-

wand. Die Zellen mit nur mäßigem Wassergehalt, wie z. B. Gefäße, Nerven oder kollagenreiches Bindegewebe, besitzen die geringste Neigung zur Kavitation, sie entziehen sich weitestgehend der Zellzertrümmerung. Diese unterschiedliche Kavitation, beruhend auf der Gewebebeschaffenheit, ermöglicht eine größtmögliche gewebsselektive Zellzerstörung. Bei wasserarmen Zellen, z. B. bei kalzifiziertem Gewebe, explodiert der Hohlraum, und die Zellwand rupturiert. Diese unterschiedliche Kavitation auf Gewebebeschaffenheit ermöglicht eine größtmögliche gewebsselektive Zellzerstörung. Eine große Ausschlagsamplitude stellt eine hohe Selektivität und große Zertrümmerungsleistung bei hoher Fragmentationsrate sicher. Eine niedrige Amplitude führt zu einer kleineren Fragmentationsrate und geringeren Gewebsselektivität. Dieser Effekt wird zur Dissektion von vitalem Gewebe, z. B. großen Venen oder der Darmwand, genutzt. Die Nutzung periodischer Impulsintervalle bei voller Amplitude ermöglicht dies unter gleichzeitiger Einhaltung der vollen Zertrümmerungsfähigkeit und somit optimalen Gewebsselektivität.

Diese Form des Ultraschalldissektors stellt eine neue technische Entwicklung dar und wurde zuerst in den späten siebziger Jahren zur Entfernung von neurologischen Tumoren benutzt. In neuerer Zeit kommt es zur zunehmenden Anwendung in der onkologischen Chirurgie. Bei uns an der Klinik wird das Gerät seit 1989 im Rahmen des Konzeptes einer maximalen zytoreduktiven Karzinomchirurgie benutzt. Uns steht das Gerät der Firma Valleylab, USA, zur Verfügung. Es hat eine maximale Leistung an der Spitze von 120 Watt. Die notwendige Ausrüstung umfasst das Handstück und getrennte Schlauchverbindungen zum Kontrollpult mit Saugung, Spülung und elektrischer Energiezufuhr. Mit diesem System lassen sich in einem Arbeitsgang gleichzeitig drei Funktionen ausführen. Unter Ausübung von leichtem Druck penetriert und fragmentiert die schwingende Spitze das Tumorgewebe, die anliegenden Nerven und Gefäße bleiben erhalten. Gleichzeitig fließt Spülflüssigkeit um die Spitze in das Operationsfeld und kühlt dieses. Flüssigkeit und Zelltrümmer werden kontinuierlich abgesaugt, so dass ein übersichtliches Operationsfeld resultiert. Hierdurch sind optimale Voraussetzungen für eine hochselektive und präzise Tumorsektion geschaffen. Die Effektivität der CUSA-Resektion konnten wir an Darmstücken überprüfen, die im Hinblick auf die Ausdehnung des Tumors primär reseziert werden mussten (116). An resezierten Darmanteilen konnten histologisch festgestellt werden, dass der Tumor an der Oberfläche vollständig beseitigt werden konnte, als Rest blieb lediglich der in die Darmwandung penetrierte Tumoranteil (1, 97, 114, 116).

3.3.3 Lokalisation und Größe des belassenen Tumorrestes

In den Fällen, in denen keine komplette makroskopisch erkennbare Tumorentfernung möglich war, wurden Größe und Lokalisation des Tumorrestes exakt dokumentiert. Die Bewertung erfolgte anhand der Größe des Einzelherdes, die gebräuchliche Einteilung des Ausmaßes der Resektion wurde in drei Graden in typischer Weise durchgeführt. Eine R 0-Resektion lag bei makroskopischer Tumorfreiheit vor. Eine R 1-Resektion bestand bei Resttumorerden unter 2 cm und eine R 2-Resektion bei Tumorresten über 2 cm.

3.3.4 Lymphknotenentfernung

Pelvine Lymphknoten: Eine pelvine Lymphonodektomie erfolgte bei allen Patientinnen, bei denen eine R 0-Resektion möglich war. Bei älteren Patientinnen bzw. gravierenden Begleiterkrankungen musste im Einzelfall zur Verkürzung des operativen Eingriffs entschieden werden, ob auf eine Lymphknotenentfernung zu verzichten war. Die komplette paraaortale Lymphonodektomie wurde bei klinisch erkennbaren Metastasen durchgeführt. Auf eine paraaortale Lymphonodektomie wurde dann verzichtet, wenn der erste paraaortale Lymphknoten oberhalb der Iliakalgabel tumorfrei war. Dieses Konzept erfolgte unter der Vorstellung, dass die Metastasierung per continuitatem fortschreitet, das heißt, dass die sprunghaft sich ausbreitende Metastasierung nur selten vorliegt (2, 57, 76, 96, 104).

Hatte die Schnellschnittuntersuchung der ersten paraaortalen Lymphknoten ergeben, dass die Lymphknoten tumorfrei waren, wurde auf die weitere Präparation verzichtet. Hatte der Schnellschnitt ergeben, dass eine metastatische Absiedlung vorlag, wurde die komplette Lymphonodektomie bis zum Abgang der Nierenarterien durchgeführt. Die Lymphknoten wurden entsprechend ihrer Lokalisation seitengetrennt zur histologischen Untersuchung gegeben.

3.3.5 Rezeptorstatus

Eine Rezeptorbestimmung erfolgte nicht obligat, sondern überwiegend bei betagten Patientinnen, bei denen Kontraindikationen gegen eine Chemotherapie vorlagen und bei denen ein mögliches Ansprechen des Tumors auf eine hormonelle Behandlung anzunehmen war.

3.3.6 Stadienbezogenes operatives Vorgehen

FIGO-Stadium I: Operation vom Längsschnitt aus. Wenn Aszites vorhanden, Auffangen des Aszites zur zytologischen Untersuchung. Falls kein Aszites vorhanden, Abstrich von den Kolonrinnen und vom Douglas bzw. Lavage mit steriler Kochsalzlösung und anschließender Aspiration. Resektion der befallenen Adnexe mit Vergabe zum Schnellschnitt zur Sicherung der Diagnose. Weiterhin Schnellschnitte von fallenden Peritonealabschnitten mit zusätzlicher Resektion dieser Areale. Basis der Operation: Abdominale Hysterektomie mit Adnexektomie, Netzresektion, Appendektomie und pelviner bzw. paraaortaler Lymphonodektomie entsprechend dem oben genannten Vorgehen, Resektion des gesamten Douglasperitoneums, kein Verschluss von Blaseperitoneum bzw. Verschluss des Retroperitonealraumes, da sich gezeigt hat, dass nach Verschluss des Retroperitonealraumes häufiger Lymphozelen eintraten, die einer sekundären Fensterung bedurften. Deshalb wurden die Lymphabflussgebiete nicht primär verschlossen. Bei vorhandenem Aszites am Ende der Operation intraperitoneale Instillation von 30 mg Novantron,

verdünnt mit 0,9 %iger NaCl-Lösung. Die Drainagen bleiben für 72 Stunden verschlossen und werden erst nach diesem Zeitintervall geöffnet. Postoperative Kontrolle des Blutbildes sowie gegebenenfalls notwendige antiemetische Behandlung im Hinblick auf die Novantroninstillation-Instillation. Unter Berücksichtigung der Ausdehnung der Operation erfolgt obligat eine kombinierte Antibiotikaphylaxe mit Baypen 3 x 2g / Clont 2 x 500 mg bzw. Spizef 3 x 2 g / Clont 2 x 500 mg zumindest für drei Tage.

Präoperative Bereitstellung von Erythrozytenkonzentraten in Verbindung mit Fresh-frozen-Plasma: Je nach Blutverlust wurde intraoperativ mit der Transfusion begonnen.

FIGO-Stadium II: Das oben genannten Vorgehen wurde in der gleichen Weise realisiert. Besonderer Wert wurde auf die Resektion tumorbefallener Organabschnitte gelegt.

FIGO-Stadium III: Bei diesen fortgeschrittenen Karzinomen wurde nach Eröffnung des Peritoneums der Eingriff von lateral her unter Mobilisierung des Peritoneums begonnen. Die Ureteren wurden angeschlungen, um möglichst von lateral her das Tumorkonglomerat zu mobilisieren und en bloc zu resektieren, zum Teil mit gleichzeitiger Resektion von Blasenanteilen bzw. Resektion von befallenen Darmabschnitten. Gemeinsam mit den Kollegen der Chirurgischen Klinik im Klinikum Krefeld (Prof. Dr. P. Verreet). Bei R 0-Resektion schließt sich die pelvine bzw. paraaortale Lymphonodektomie an. Der Eingriff wird um die vollständige Resektion des Netzes, die Appendektomie und die vollständige Peritonealresektion erweitert. Bei nicht resektablen Metastasen, z. B. im Bereich der Zwerchfellkuppen, gelangt das CUSA-Gerät zum Einsatz, so dass auch hier zumeist eine R 0-Resektion möglich wird. Am Ende der Operation wird 30 mg Novantron in die freie Bauchhöhle instilliert, außer es liegen ausgedehnte Darmresektionen vor; in diesem Fall muß auf die Novantrongebe verzichtet werden, um die Wundheilung nach ausgedehnten Darmresektionen nicht zu gefährden.

Nach Möglichkeit wird auf multiple Darmresektionen verzichtet, um den Eingriff zwar so radikal wie möglich zu gestalten, und andererseits aber auch so bald als möglich mit der notwendigen postoperativen Chemotherapie beginnen zu können. Eine Möglichkeit, multiple Darmresektionen zu vermeiden, stellt unter anderem auch das oben genannte CUSA-Gerät dar, mit dem sich die Peritonealmetastasen - wie wir in eigenen Untersuchungen feststellen konnten - ausgedehnt reseziert werden können. Grenzen der Radikalität sind dann gesetzt, wenn die Mesenterialwurzel des Dünndarmes ausgedehnt metastatisch befallen ist. In diesen Fällen muss auf eine R 0-Resektion verzichtet werden. Es wird versucht, zumindest eine R1-Resektion herbeizuführen, um die Voraussetzungen für eine postoperative Chemotherapie zu optimieren.

3.3.7 Operatives Vorgehen bei Interventionslaparotomie

Bei Sekundäroperationen wird nach dem gleichen Konzept wie bei primären Eingriffen vorgegangen. Eine sogenannte Sekond-Look-Operation zur Überprüfung des Behandlungserfolges nach vorausgegangener Operation und Chemotherapie wurde am Klinikum Krefeld nicht durchgeführt. In allen Fällen handelt es sich bei den Sekundäreingriffen um Interventionslaparotomien, um nach vorausgegangener Operation mit dem verbliebenen Tumorrest und angeschlossener Chemotherapie im zweiten Ansatz den Tumor vollständig reseziieren zu können bzw. bei Frauen, bei denen nach progressionsfreiem Intervall ein erneutes Tumorwachstum festgestellt wurde und dieses zur Verhinderung eines Weiterwachsens bzw. zur Verhinderung einer Stenosierung des Darmes zu reseziieren.

3.3.8 Operateure

Die ausgedehnten Operationen wurden ausschließlich vom Direktor der Klinik bzw. von erfahren Oberärzten durchgeführt. Auf diese Weise konnte sichergestellt werden, dass ein einheitliches, ausgedehntes, radikales operatives Vorgehen erfolgte.

3.3.9 Postoperative Betreuung

Postoperativ wurden die Patientinnen entweder auf der Wachstation der Frauenklinik oder der interdisziplinären Anästhesiologischen Intensivstation (Direktor Prof. Dr. H. Harke) überwacht und betreut. Bei stabilen Kreislaufverhältnissen erfolgte die Übernahme auf die operative Normalstation. Eine parenterale Ernährung wurde bis zum ersten Abführen durchgeführt, in der Regel bis zum 3. postoperativen Tag, bei Darmresektionen bis zum 5. postoperativen Tag. Der transurethrale Dauerkatheter wurde in der Regel am 1. oder 2. postoperativen Tag entfernt.

3.4 Nachbehandlung

3.4.1 Verzicht auf Chemotherapie im Stadium FIGO I:

Keine Chemotherapie erhielten Patientinnen nach eingehender Aufklärung im Stadium FIGO Ia und Ib bei histologischem Grading 1 - 2, da mit einer metastatischen Absiedlung in diesem Stadium nicht zu rechnen ist und das Rezidivrisiko als sehr gering angesehen werden darf. Eine Chemotherapie erfolgt in Abwägung von Nutzen und Risiken in den Fällen mit prognostisch ungünstigem Karzinom bzw. Grading 3.

Bei Patientinnen mit FIGO-Stadien II und III erfolgt in jedem Fall die Chemotherapie.

3.4.2 Chemotherapie

Mit dieser adjuvanten Chemotherapie wurde möglichst frühzeitig begonnen, während im älteren Schrifttum über eine erst später einsetzende Chemotherapie berichtet wird, haben Untersuchungen einer Mitarbeiterin, die entsprechende Untersuchungen während einer Hospitation in USA durchführte (Daubel et al.), gezeigt, dass mit einer Chemotherapie ohne Risikoerhöhung für die Patientinnen schon bald nach der Operation begonnen werden kann. In der Regel lag der Beginn dieser Chemotherapie bei uns zwischen dem 7. und maximal 16. postoperativen Tag.

Die Festlegung der Art der Chemotherapie erfolgte im Rahmen des klinikinternen regelmäßigen Tumorboards (Prof. Dr. med. J. Baltzer oder sein Vertreter). In diesem Tumorboard wurde entsprechend der Tumormorphologie, -ausdehnung und prognostischen Tumormerkmalen in Abhängigkeit vom operativen Vorgehen das chemotherapeutische Regime festgelegt. Hierbei richtete sich das Vorgehen nach folgenden Gesichtspunkten:

Intraoperative FIGO-Klassifikation (105), Tumorbiologie (histologischer Typ, Grading), verbliebener Tumorrest, Allgemeinzustand und Alter der Patientin. Ein weiteres entscheidendes Kriterium war, ob es sich um einen kurativen Ansatz bei R0- oder R1-Resektion handelte oder ob die Chemotherapie einen mehr palliativen Ansatz hatte, und zwar bei großen Resttumormengen bzw. Inoperabilität bzw. schlechtem Allgemeinzustand der Patientin. Bei diesen Frauen galt es, durch die Chemotherapie zumindest ein No-change-Verhalten des Tumors zu erzielen bzw. nachlaufende Aszitesmengen zu reduzieren.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wurde als First-line-Chemotherapie eine platinhaltige Polychemotherapie mit sechs Zyklen im Abstand von vier Wochen durchgeführt, und zwar das PEC-Schema. Vor jeder Chemotherapie folgte die Kontrolle von Blutbild, Serumkreatinin und Kreatinin im 24-Stunden-Urin zur Berechnung der Kreatininclearance. Regelmäßige EKG-Kontrollen waren unerlässlich. Vor dem ersten und vierten Zyklus wurden zusätzlich ein

Audiogramm und eine Nierenfunktionsszintigraphie angefertigt. Die Antiemetikagabe und Hydrierung der Patientinnen vor und nach Chemotherapie wurden standardisiert durchgeführt.

Bei älteren Patientinnen bzw. Frauen mit schlechtem Allgemeinzustand, bei denen die genannte PEC-Chemotherapie nicht in Frage kam, wurde eine Monochemotherapie mit Carboplatin im Abstand von vier Wochen durchgeführt. Die Dosierung erfolgte zunächst nach Quadratmeter/Körperoberfläche, eine verbesserte Verträglichkeit konnte durch die Dosisberechnung nach der AUC 6 nach Calvert (Area under the curve) erreicht werden. Auch bei diesen Patientinnen wurde vor jeder Chemotherapie die Blutbild- und Kreatininkontrolle durchgeführt. Zusätzlich erfolgte vor dem ersten und vierten Zyklus die Kontrolle des Audiogramms. Zur Stabilisierung des günstigen Behandlungserfolges wurde nach abgeschlossener Chemotherapie die orale Ovastatmedikation fortgesetzt. Diese wurde auch dann durchgeführt, wenn nachlaufende Aszitesmengen vorhanden waren. Nur bei infauster Prognose wurde als rein roborierende Therapie bzw. als Mitosehemmung Hydroxyprogesteronazetat 500 mg bzw. Tamoxifen 60 mg / die eingesetzt.

3.4.3 Chemotherapie bei Rezidivtumoren

Bei histologisch gesichertem Rezidiv erfolgte die Second-Line-Chemotherapie mit einer taxanhaltigen Monochemotherapie im Abstand von drei Wochen in einer Dosierung von 175 mg/qm Oberfläche über drei Stunden. Vor jedem Zyklus war die Kontrolle des Blutbildes obligatorisch. Während der Infusion erfolgte die regelmäßige Blutdruckkontrolle. Vor dem 1. und 4. Zyklus wurde zusätzlich die Bestimmung der Leberwerte und des Serumkreatinins durchgeführt. Die Beurteilung möglicher Neuropathien unter dieser Medikation erfolgte vor dem 1. und nach dem 6. Zyklus durch die Klinik für Neurologie Klinikum Krefeld (Direktor Prof. Dr. R. Besser).

3.4.4 Verwandte Chemotherapienschemata

Folgende Chemotherapien wurden nach bekannten Schemata verabreicht:

PEC – Chemotherapie: Tag 1 und 28, 6 Zyklen

Cisplatin 60 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Epirubicin 40 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Cyclophosphamid 600 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Supportive Maßnahmen: 20 mg Dexamethason, 3 x 200 mg Uromitexan, 1 Ampulle Granisetron, 250 ml 20 % Mannitlösung, 2000 ml Platinexpülösung

PC – Chemotherapie: Tag 1 und 28, 6 Zyklen

Carboplatin nach AUC 6 i.v.

Cyclophosphamid 600 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Supportive Maßnahmen: 4 mg Dexamethason, 3 x 200 mg Uromitexan, 1 Ampulle Granisetron, 500 ml NaCl-Lösung 0.9 %

Carboplatin Monotherapie: Tag 1 und 28, 6 Zyklen

Carboplatin nach AUC 7

Supportive Maßnahmen: 12 mg Dexamethason, 1 Ampulle Granisetron

Taxol Chemotherapie: Tag 1 und 21, 6 Zyklen

Taxol 175 mg / m² Körperoberfläche i.v. über 3 Stunden

Supportive Maßnahmen: 20 mg Dexamethason, 1 Ampulle Fenistil, 1 Ampulle Ganor, 500 ml NaCl-Lösung 0.9 %

EC – Chemotherapie: Tag 1 und 28, 6 Zyklen

Epirubicin 60 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Cyclophosphamid 600 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Supportive Maßnahmen: 4 mg Dexamethason, 3 x 200 mg Uromitexan, 1 Ampulle Granisetron, 500 ml NaCl-Lösung 0.9 %

Treosulfan Chemotherapie: Tag 1 und 7 und 28 und 35, 6 Zyklen

Treosulfan 1500 mg / m² Körperoberfläche i.v.

Supportive Maßnahmen: 500 ml NaCl-Lösung 0.9 %

Hormontherapie: MPA: täglich

Methylprogesteronacetat 500 mg / die p.o.

3.4.5 Antiemetische Behandlung

Antiemetika wurden je nach der emetogenen Potenz der einzelnen Chemotherapeutika standardisiert verabreicht sowie gegebenenfalls bedarfsgerecht erhöht. Zum Einsatz kamen Metoclopramid (Paspertin), Alizaprid (Vergentan) und Ondansetron (Zofran) Granisetron (Kevatril), Triflupromazin (Psyquil), Promethazin (Atosil), Dimenhydrinat (Vomex A), Lorazepam (Tavor) und Dexamethason (Fortecortin) (56).

3.4.6 Supportive Maßnahmen

Eine suffiziente Schmerztherapie wurde entsprechend dem WHO-Stufenschema sichergestellt. Bei therapierefraktärer Schmerzsymptomatik erfolgte die weitere Behandlung entsprechend dem Schmerzkonsil der Klinik für Anästhesie und spezielle Schmerztherapie (Direktor Prof. Dr. H. Harke).

Zur Verkürzung der Dauerchemotherapie-induzierter Neutropenie und Mobilisierung autologer peripherer Blutstammzellen wurde unter Blutbildkontrolle die Filgrastim(Neupogen)-Gabe durchgeführt.

Die Mukositisbehandlung erfolgte mit den gebräuchlichen Mundspüllösungen bzw. Salbeitee. Ausgeprägtere entzündliche Veränderungen machten die zusätzliche Gabe von Antibiotika erforderlich.

In allen Fällen erfolgte die ausführliche Beratung der Patientinnen zum Haarersatz.

3.4.7 Aszites

Bei nachlaufendem Aszites bzw. Pleuraerguß folgte die ultraschallgesteuerte Punktion mit Ablassen des Aszites und Instillation von 30 mg Novantron. Sowohl der Pleuraerguß als auch das Aszitespunktat wurden zusätzlich zur zytologischen Untersuchung asserviert.

3.4.8 Komplikationen bei Chemotherapie

Komplikationen der Chemotherapie traten am häufigsten bedingt durch die Wirkung auf das blutbildende System ein. Prinzipiell wurden bei Komplikationen zunächst die Intervalle zwischen den einzelnen Zyklen gestreckt, bevor eine Dosisreduktion erfolgte. Eine Dosisreduktion konnte in der Regel vermieden werden.

Bei zunehmender Anämie erfolgte in Abhängigkeit von der Ausprägung gegebenenfalls das Verschieben der Chemotherapie um eine Woche mit vermehrter oraler Eisensubstitution und/oder Gabe von Blutkonserven bzw. Gabe von Erythropoetin. Bei einer Neutropenie zwischen 1.000 - 2.000 nl erfolgte die Stimulation mit Neupogen. Bei einer erneuten Leukopenie unter 1.000 nl und/oder Auftreten von Temperaturen wurde die Patientin stationär aufgenommen, die Neupogengabe intensiviert und eine antibiotische Behandlung, z. B. mit Rocephin, durchgeführt.

Bei Vorliegen einer Thrombozytopenie erfolgten die regelmäßigen täglichen Kontrollen, bei zunehmend abfallenden Thrombozytenwerten unter 50.000/nl wurde mit Thrombozytenkonzentraten substituiert.

Trat trotz der genannten Maßnahmen eine Verschlechterung des Zustandes ein, erfolgte die Umsetzung der Chemotherapie auf ein weniger aggressives Regime. Andere im Schrifttum angeführte Komplikationen wie Niereninsuffizienz, schwere Polyneuropathie, Hypakusis bzw. kardiale Dekompensation wurden bei unseren Patientinnen nahezu nie beobachtet und wurden jeweils symptomgerecht behandelt (33, 56, 73, 74, 75).

Der Abbruch einer Chemotherapie war nur bei 3 Patientinnen notwendig. Er erfolgte bei mangelnder Compliance der Patientin, bei weiterer Tumorprogression oder bei nicht kompensierbarer Verschlechterung der Laborbefunde bzw. des klinischen Zustandsbildes.

Die Compliance der Patientinnen konnte durch die Einrichtung spezieller Zimmer deutlich verbessert werden. Diese Zimmer verfügen über bequeme Liegen, eine Musikanlage sowie zusätzliche Sitzgelegenheiten für die Angehörigen, so dass die ambulant durchgeführte Chemotherapie im Beisein der Angehörigen deutlich besser vertragen wird. Ein Therapieabbruch von Seiten der Patientin ist seit Einrichtung dieser speziellen Zimmer nicht mehr eingetreten.

3.4.9 Praktisches Vorgehen bei der Chemotherapie

Postoperativ erhielten die operierten Patientinnen ihre adjuvante Chemotherapie auf der onkologischen Station der Klinik. Es wurden mindestens 6 Zyklen der oben genannten Chemotherapie angestrebt. Staginguntersuchungen erfolgten nach dem 3. Zyklus zur Therapieüberprüfung bzw. nach dem 6. Zyklus als Abschlussuntersuchung. Anlässlich dieser Staginguntersuchung wurde neben einer eingehenden gynäkologischen Anamnese und gründlichen gynäkologischen Untersuchung eine vaginalsonographische Untersuchung, eine Abdomensonographie sowie die CT-Untersuchung durchgeführt. Als Weiteres folgte die Röntgenkontrolle der Lunge sowie die Bestimmung der Tumormarker CEA und CA 12-5.

Alle Patientinnen wurden mit diesen Befunden der Staginguntersuchung erneut im oben genannten Tumorboard besprochen, in dem entweder die Fortführung der Therapie festgelegt wurde oder die Indikation für ein anderes Zytostatikaregim gestellt wurde. Auch ein möglicher Abbruch der Therapie wurde im Rahmen der Tumorboardbesprechung festgelegt. Die Informationen wurden anschließend mit den Patientinnen und ihren Angehörigen ausführlich besprochen. Die Abschriften der Protokolle dieser Tumorboardbesprechungen wurden an die weiterbehandelnden Frauen und Hausärzte versandt, so dass sämtliche in die Behandlung eingebundenen Kolleginnen und Kollegen über den Verlauf der Erkrankung bzw. die sich hieraus ergebenden therapeutischen Maßnahmen informiert waren. Durch diese gegenseitige Information war eine gute Kooperation mit den niedergelassenen Kolleginnen und Kollegen sichergestellt, so dass sämtliche Ergebnisse von Zwischenuntersuchungen, die entsprechend der Tumornachsorge nach den AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie)-Richtlinien erfolgten, zur Verfügung standen.

3.5 Auswertungsmethode

Die Auswertung erfolgte mit SAS (Statistical Analysis System) Version 6.10, SAS Institute Inc. Cary / NC. Da es eine retrospektive Untersuchung ist wurden vorwiegend deskriptive Verfahren verwendet. Mit Hilfe des CHI-Quadrat-Tests wurden mögliche Zusammenhänge bestimmter qualitativer Untersuchungsparameter auf ihre Signifikanz überprüft. Bei stetigen Merkmalen wur-

de der Mann-Whitney-Wilcoxon-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Überlebenskurven wurden nach Kaplan-Meier berechnet (48).

4. Klinische Untersuchungsergebnisse

In der Zeit zwischen 1988 und 1993 wurden an der Frauenklinik des Klinikums Krefeld 118 Patientinnen mit Ovarialkarzinom operiert.

Die Auswertung erfolgte nach drei Kollektiven:

1. Das erste beschriebene bzw. Gesamtkollektiv umfasst alle 118 Patientinnen die ein Ovarialcarcinom beim Betreten unserer Klinik hatten unabhängig ob sie zur Primärtherapie oder Rezidivtherapie eingewiesen wurden.
2. Das zweite Kollektiv erfasst 92 Patientinnen, dass ausschließlich die Patientinnen umfasst bei denen die Primärbehandlung in der Frauenklinik durchgeführt wurde.
3. Das dritte Kollektiv umfasst 50 Patientinnen, bei denen eine Interventionslaparotomie bzw. eine Rezidivtherapie bereits durchgeführt worden war unabhängig davon ob die Primäroperation bei uns oder in einer Fremdklinik erfolgt war.

Die einzelnen Kollektive wurden weiterhin entsprechend der Stadieneinteilung in zwei Gruppen unterteilt. Die erste Gruppe umfasst die FIGO-Stadien I und II, die 2. Gruppe die FIGO-Stadien III und IV.

Für das erstgenannte Kollektiv liegen in 109 Fällen die kompletten Verlaufsdaten vor.

Für das zweite Kollektiv konnten die gesamten Daten der Verlaufsbeobachtung für 85 Patientinnen zusammengetragen werden.

In der dritten Gruppe war es möglich, die Verlaufsdaten für 48 Patientinnen zu eruieren.

Bei lediglich 9 Patientinnen (7,6 %) konnten keine Daten der Follow-up-Untersuchung eruiert werden, diese Patientinnen wurde jedoch in ergebnisunabhängigen Auswertungen mit aufgeführt.

Insgesamt wurden die Daten von 142 Operationen zusammengestellt und sorgfältig analysiert.

4.1 Klinische Untersuchungsergebnisse Gesamtkollektiv

4.1.1 Lebensalter

Das Durchschnittsalter aller Patientinnen (n=118) zum Zeitpunkt der Operation betrug 61,7 Jahre, die jüngste Patientin war 24, die älteste 85 Jahre alt. Standardabweichung 11,27 Jahre. 25 % der Patientinnen waren unter 56 Jahren, und 25 % waren über 69 Jahre alt.

Im Tumorstadium I und II (n=43) betrug das Durchschnittsalter 61,7 Jahre und im Stadium III und IV (n=75) 61,6 Jahre.
In **Abbildung 1** ist die Altersverteilung der Patientinnen zusammengestellt.

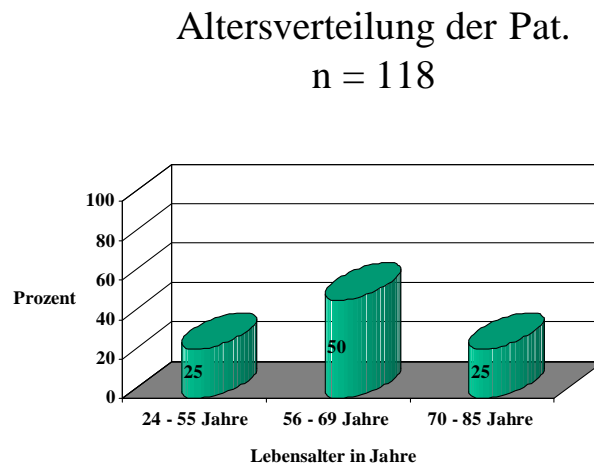


Abbildung 1: Altersverteilung der Patientinnen: Es zeigt sich, dass der überwiegende Anteil der Patientinnen im Lebensabschnitt von 56 - 69 Jahren operiert wurde. Allerdings wird auch deutlich, dass immerhin noch 25 % Patientinnen im Lebensalter zwischen 70 und 85 Jahren der Operation zugeführt wurden.

4.1.2 Größe und Gewicht

Die durchschnittliche Körpergröße betrug 162 cm bei einem Körpergewicht von 68 kg und einer Spannweite von 35 - 131 kg.
Weder für die Körpergröße noch für das Körpergewicht lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden stadienbezogenen Patientinnengruppen vor.

4.1.3 Nikotinabusus

Die Anzahl der Raucherinnen lag bei 22 %, wobei 75 % zehn oder mehr Zigaretten pro Tag angaben.

4.1.4 Anzahl der Schwangerschaften

Bei 55,8 % waren 1 - 2 Schwangerschaften vorausgegangen, und nur 26,2 % hatten drei oder mehr Schwangerschaften. Bei 18 % der Frauen war nie eine Schwangerschaft eingetreten.

4.1.5 Geborene Kinder

59 % der Frauen hatten 1 - 2 Kinder geboren, und nur 19 % hatten drei oder mehr Kinder geboren. Hingegen hatten 22 % der Patientinnen nie ein Kind geboren.

4.1.6 Menopausenstatus

Der überwiegende Anteil der Frauen war mit 82,2 % postmenopausal, perimenopausal waren 8,5 und prämenopausal 9,3 % der Patientinnen. Angaben zum Menopausenstatus lagen bei 110 Patientinnen vor, wie **Abbildung 2** vermerkt.

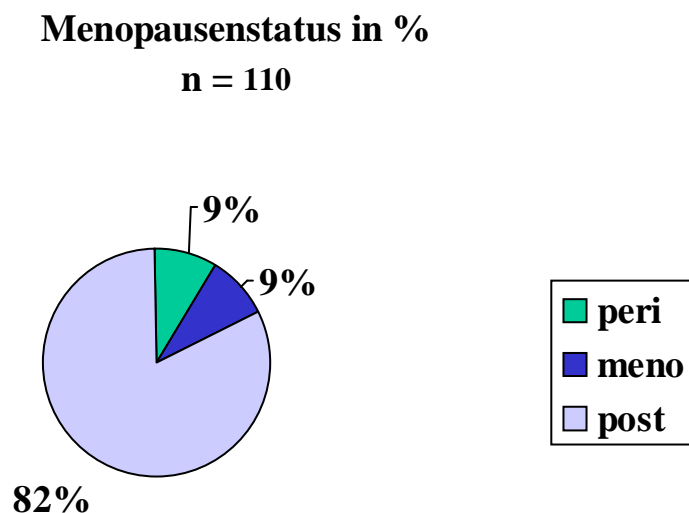


Abbildung 2:
Menopausenstatus: Der überwiegende Anteil der Patientinnen war postmenopausal.

4.1.7 Familienanamnese

Exakte Angaben zur Familienanamnese lagen bei 100 Patientinnen vor. Bemerkenswert war, dass bei 6 Patientinnen (6 %) ein Ovarialkarzinom, bei 5 Patientinnen ein Mammakarzinom (5 %) und bei 27 Patientinnen (27 %) ein Karzinom anderer Lokalisation bekannt war.

4.1.8 Begleiterkrankungen

Von dem Gesamtkollektiv hatten 36 Patientinnen eine therapiebedürftige Begleiterkrankung angegeben. Hierbei handelte es sich in 30,8 % um einen Hypertonus, bei 17,9 % um eine Herzerkrankung, z. B. Herzrhythmusstörungen bzw. KHK. Bei 5,1 % der Patientinnen lag eine Lungenerkrankung, bei 8,5 % ein Diabetes mellitus. 16,5 % hatten weitere therapiebedürftige Erkrankungen (z. B. Rheuma) angegeben. Die relative Verteilung und Anzahl der Patientinnen in Prozent ist in der **Abbildung 3** zusammengestellt.

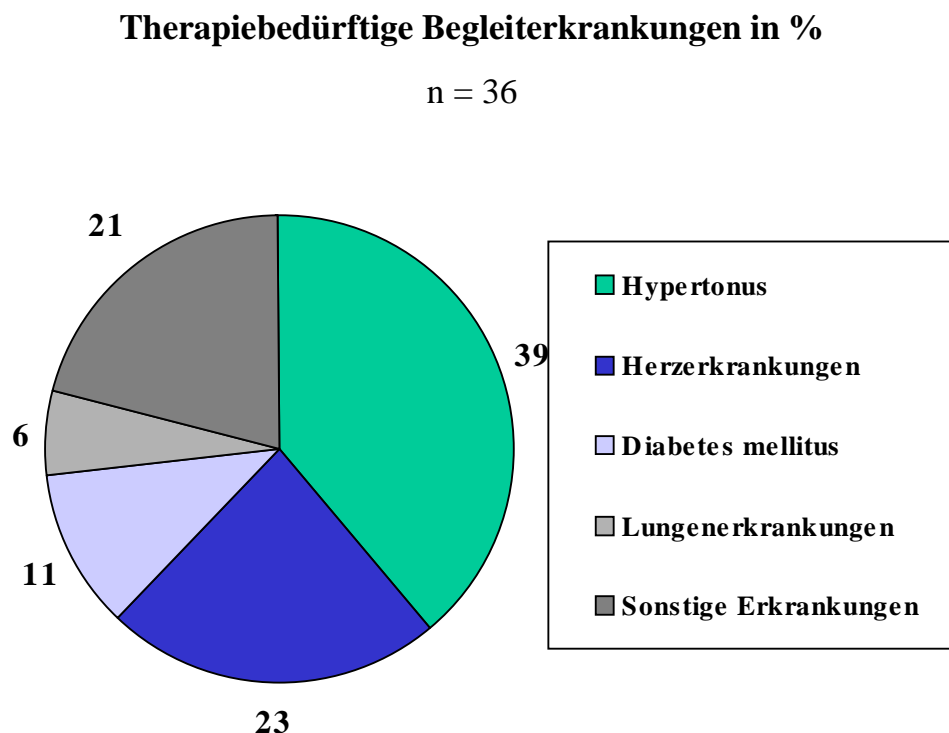


Abbildung 3:
Die relative Verteilung der Begleiterkrankungen bei den 36 Patientinnen mit therapiebedürftigen Erkrankungen: Im Vordergrund steht der therapiebedürftige Hypertonus, gefolgt von den therapiebedürftigen Herzerkrankungen.

4.1.9 Zweitkarzinom

Ein Zweitkarzinom hatten 7 Patientinnen, wobei eine Patientin sowohl ein Mamma- als auch ein Stimmlippenkarzinom in der Anamnese angegeben hatte. Bei 2 Patientinnen lag ein Adenokarzinom des Uterus und bei weiteren 2 Patientinnen ein Kolonkarzinom vor. 2 Patientinnen gaben in der Vorgeschichte ein Mammakarzinom an. Die Koinzidenz mit einem Mammakarzinom betrug somit 2,5 %.

4.1.10 Voroperationen

Als Voroperationen wurden abdominale bzw. gynäkologische Voroperationen klassifiziert. Chirurgische abdominale Eingriffe wie Appendektomie, Cholezystektomie oder Hernienoperationen waren bei 55 Patientinnen (48,7 %) vorausgegangen. Gynäkologische Operationen (Hysterektomie oder Adnexektomie) waren bei 57 % Patientinnen (49,1 %) erfolgt. Bei 34 % der Patientinnen war sowohl eine chirurgische als auch eine gynäkologische Voroperation durchgeführt worden.

4.1.11 Erstsymptome

Als Erstsymptome wurden von den Patientinnen in 58,1 % Schmerzen angegeben. Vaginale Blutungen waren bei 13,7 % aufgetreten. Ein Blähbauch war bei 15,5 %, eine Zunahme des Leibesumfanges 33,3 % und ein Aszites bei 21,9 % der Patientinnen aufgefallen.

Von 12,9 % der Patientinnen waren weitere Symptome wie Beinschwellung, Diarrhöe, Luftnot, Harninkontinenz, Inappetenz, Thrombose und Übelkeit registriert worden. Die Häufigkeit der verschiedenen Erstsymptome ist in **Abbildung 4** zusammengestellt.

Erstsymptome

N = 118

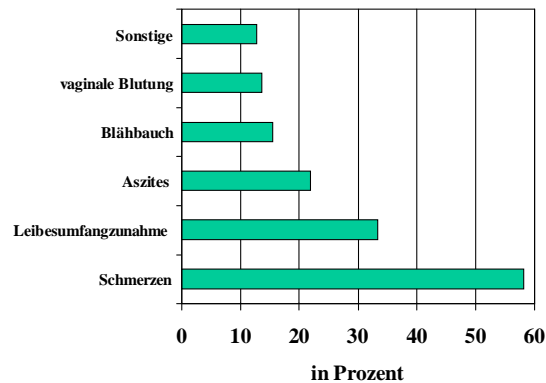


Abbildung 4:

Darstellung der Häufigkeit der verschiedenen Erstsymptome bei Patientinnen des Gesamtkollektivs: Die Länge der Balken beschreibt den prozentualen Anteil der betroffenen Patientinnen. Im Vordergrund steht die uncharakteristische Schmerzsymptomatik, gefolgt von der Zunahme des Leibesumfanges, die vaginale Blutung wurde nur selten als Erstsymptom angegeben.

4.1.12 Erstuntersucher

Erstuntersucher bzw. zuweisende Ärzte waren in 50 % Gynäkologen, in 44 % Allgemeinmediziner bzw. Internisten und in 6 % Ärzte sonstiger Fachrichtungen. Eine Übersicht über die einweisenden Ärzte vermittelt **Abbildung 5**.

Einweisende Ärzte

n = 116

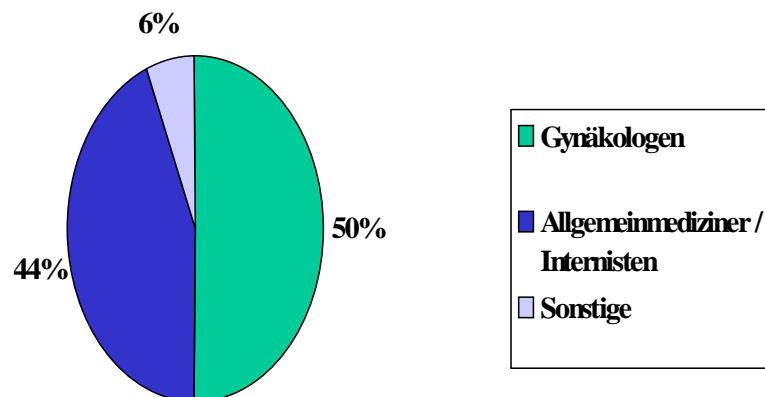


Abbildung 5:

Prozentuale Verteilung der einweisenden Ärzte der Fachrichtungen Gynäkologie, Internisten/Allgemeinmediziner bzw. sonstige Fachärzte: Es wird deutlich, dass in einem hohen Prozentsatz, bedingt durch die Erstsymptomatik der Patientin, die Einweisung über Internisten bzw. Allgemeinmediziner erfolgte.

Die Erstsymptomatik mit aufgetriebenem Abdomen bzw. uncharakteristischer Symptomatik von Leibschmerzen führte die Patientin zunächst zum Internisten bzw. Allgemeinmediziner, über den dann die Einweisung in die Klinik erfolgte.

4.1.13 Auswärtige Untersuchungen

Bei den auswärts erhobenen Befunden war ambulant bei 60 % der Frauen ein vaginaler Tastbefund erhoben worden. 97,5 % der Patientinnen erhielten einen vaginalen bzw. abdominalen Ultraschall, bei 47,4 % wurde die Röntgenuntersuchung der Lunge vorgenommen. Zur weiteren Klärung wurde bei 38,8 % der Patientinnen eine Computertomographie des Abdomens durchgeführt, bei 2,6 % der Patientinnen wurde zusätzlich die kernspintomographische Untersuchung vorgenommen. Eine Aszitespunktion war bei 10,3 % der Patientinnen vorausgegangen.

4.1.14 Histologie der operierten Karzinome:

In der **Abbildung 6** ist die Histologie der Operationspräparate zusammengestellt. Entsprechend der vorausgenannten Gruppierung wurde die Zuordnung der Histologie durchgeführt. In der ersten Gruppe sind FIGO I- und FIGO II-, in der zweiten Gruppe FIGO III- und FIGO IV-Stadien zusammengefasst.

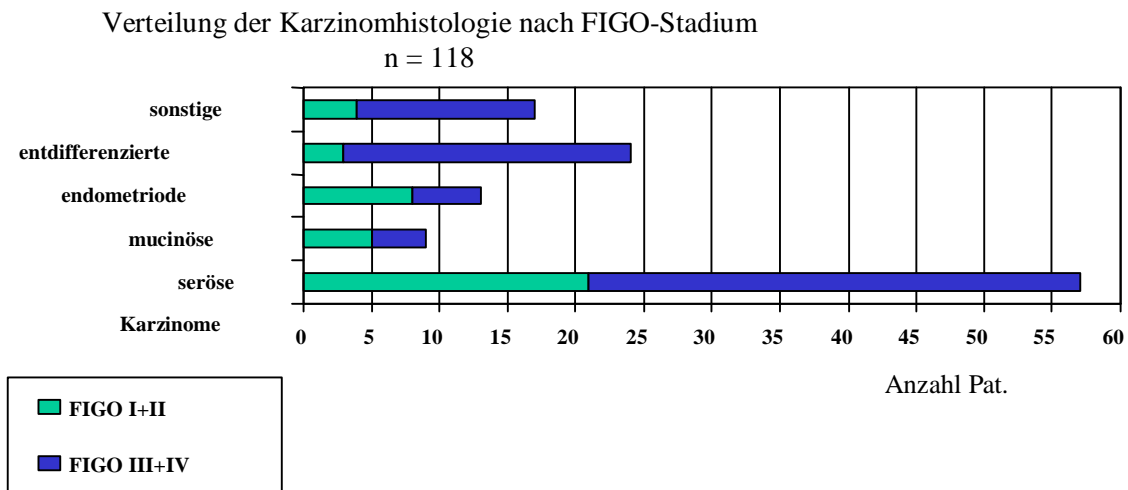


Abbildung 6:

Verteilung der histologischen Typen nach den zusammengefassten FIGO-Stadien I und II bzw. III und IV: Die Länge des Balkens beschreibt die Anzahl der Patientinnen. Es wird deutlich, dass in den fortgeschrittenen Stadien häufiger Patientinnen mit serösen bzw. entdifferenzierten Karzinomen registriert wurden.

Sonstige Histologie:

Als weitere maligne Tumoren werden 13 Tumoren beschrieben. Hierzu zählen 4 klarzellige Tumoren, 3 maligne Granulosazelltumore, 2 Müllersche Mischtumoren, 3 unklassifizierbare Karzinome sowie ein Dottersackkarzinom. In Tabelle 1 ist die Verteilung der Tumormorphologie, bezogen auf das FIGO-Stadium, zusammengestellt. Die prozentualen Anteile der einzelnen Tumormformen finden sich in **Abbildung 7**.

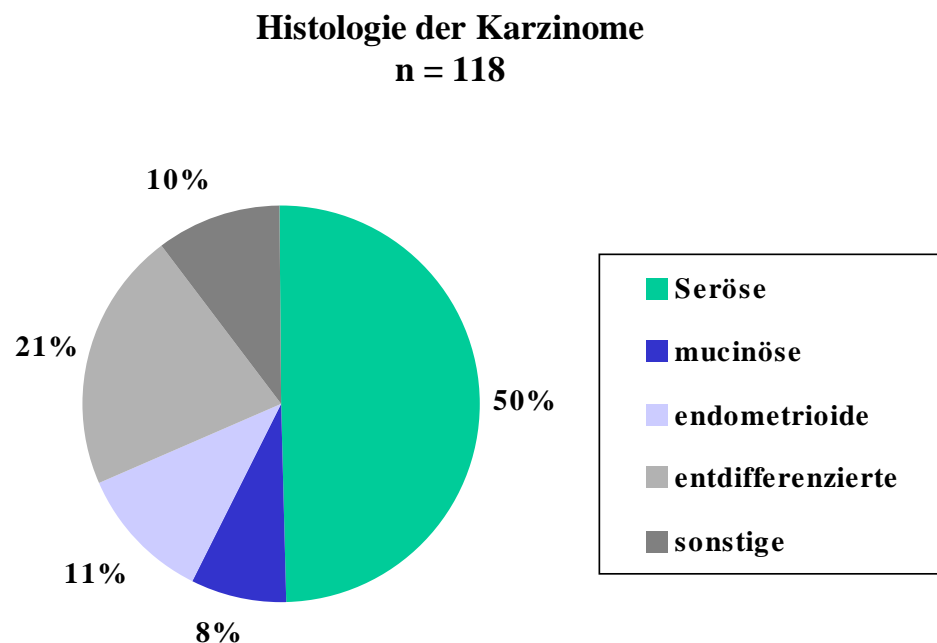


Abbildung 7:

Übersicht über die Histomorphologie der Tumoren: Im Vordergrund stehen mit 50 % die serösen Karzinome, gefolgt von den entdifferenzierten Tumoren. Die muzinösen Karzinome sind nur mit einem Prozentsatz von 8 % vertreten.

4.1.15 Tumorgrading

Für alle Tumoren wurde ein einheitliches Grading festgelegt. Dieses Grading gab in 7,4 % einen G 1-Tumor, in 42,6 % einen G 2-Tumor und in 50 % einen G 3-Tumor. Bei 10 Patientinnen konnte kein repräsentatives Tumorgrading durchgeführt werden. Die Verteilung des Tumorgradings im Gesamtkollektiv, bezogen auf die FIGO-Stadien, ist in **Tabelle 1** zusammengestellt.

Grading	FIGO I+II	FIGO III+IV	Anzahl / %
G 1	7	1	8 / 7,41 %
G 2	20	26	46 / 42.59 %
G 3	12	42	54 / 50 %
Anzahl	39	69	108 / 100 %

Tabelle 1:
Tumorgrading bezogen auf das FIGO-Stadium

Die relative prozentuale Verteilung geht aus **Abbildung 8** hervor.

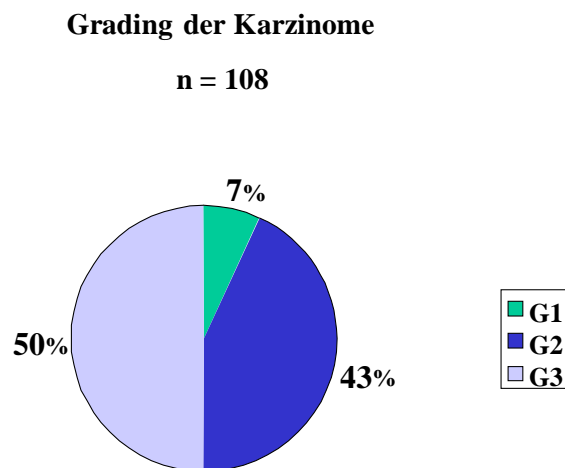


Abbildung 8: Verteilung des Tumorgradings: Im Vordergrund stehen die G 3-Tumoren mit 50 %.

4.2 Klinische Untersuchungsergebnisse Primärtherapie

Im Folgenden werden nacheinander die Behandlungsergebnisse entsprechend der oben genannten 3 Kollektive dargelegt. Zunächst wird das 2. Kollektiv diskutiert, das 92 Patientinnen umfasst, bei denen die Primäroperation in der Frauenklinik im Klinikum Krefeld durchgeführt wurde.

4.2.1 Lebensalter

Die Patientinnen waren im Durchschnitt 63 Jahr alt, die jüngste Patientin war 24 Jahre, die älteste Patientin 85 Jahre alt.

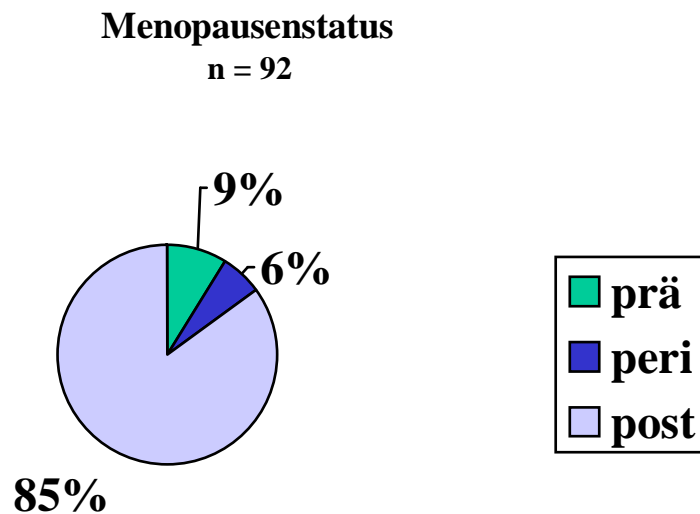
4.2.2 Anzahl der Schwangerschaften

70 % der Patientinnen hatten 1 - 2 Schwangerschaften und nur 30 % 3 oder mehr Schwangerschaften angegeben. 17 % waren nie schwanger gewesen.

4.2.3 Geborene Kinder

79 % der Patientinnen hatten 1 - 2 Kinder geboren, und 21 % der Patientinnen 3 oder mehr Kinder. 22 % der Patientinnen hatten keine Kinder geboren.

4.2.4 Menopausenstatus



In **Abbildung 9** ist der Menopausenstatus dieser Patientinnen dargestellt.

Abbildung 9:

Menopausenstatus der 93 primär operierten Patientinnen: 85 % der Frauen waren in der Postmenopause. 6 % waren in der Peri- und 9 % in der Prämenopause.

4.2.5 Erstuntersucher

Erstuntersucher waren in erster Linie Internisten und Allgemeinmediziner mit 53,3 %, es folgen die gynäkologischen Untersuchungen mit 43,3 %. Sonstige Fachärzte sind mit 3,3 % aufgeführt. Bei 2 Patientinnen liegen keine Angaben zum einweisenden Kollegen vor.

Einweisender Arzt	FIGO I+II	FIGO III+IV	Anzahl / Prozent
Gynäkologen	19	20	39 43.33 %
Internisten / Allgemeinmediziner	17	33	48 53,33 %
Sonstige Fachrichtungen	2	2	3 3.33 %
Anzahl / Prozent	37 41.11	53 58,89	90 100 %

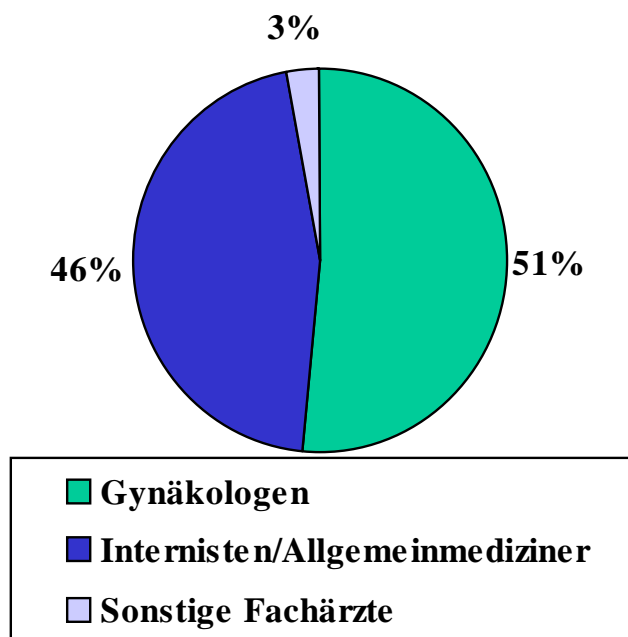
Tabelle 2: Einweisende Ärzte nach FIGO-Stadium

Es wird auch in der **Tabelle 2** deutlich, dass Patientinnen mit fortgeschrittenen Stadien und typischer Abdominalsymptomatik häufiger von Internisten und Allgemeinmediziner eingewiesen wurden als Patientinnen im FIGO-Stadium I und II, die mehrheitlich durch Gynäkologen zur Einweisung kamen. Dies veranschaulicht auch die **Abbildung 10** mit der relativen Verteilung der einweisenden Ärzte, unterteilt nach den entsprechenden Fachgruppen.

Einweisende Ärzte nach FIGO-Stadium

n = 92

FIGO-Stadium I+II



FIGO - stadium III+IV

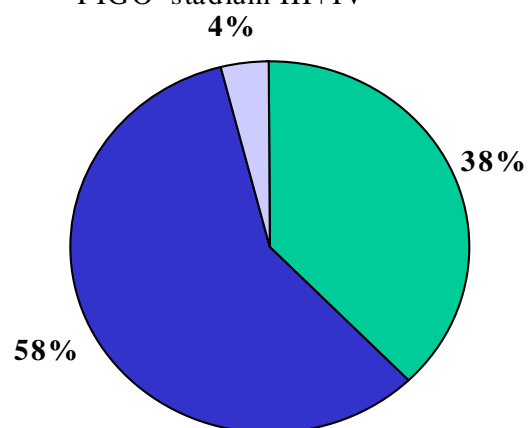


Abbildung 10:
Verteilung der einweisenden Ärzte, bezogen auf die Stadieneinteilung.

Im Stadium I und II Vordiagnostik in 51 % durch Gynäkologen, im Stadium III und IV Vordiagnostik in 58 % durch Internisten und Allgemeinmediziner, bedingt durch die typische unklare Abdominalsymptomatik.

4.2.6 Präoperative Diagnostik in der Klinik

Bei allen Patientinnen wurde nach sorgfältiger gynäkologischer vaginaler und rektaler Untersuchung die zusätzliche vaginale und abdominale Ultraschalluntersuchung durchgeführt. Eine Röntgenuntersuchung der Lunge erfolgte bei allen 92 Patientinnen.

Bei 37 Patientinnen (41,6 %) wurde zur Bestimmung der Ausdehnung des Primärtumors bzw. zur Lokalisation möglicher Metastasen eine präoperative Computertomographie des Abdomens durchgeführt. Bei 28 Patientinnen war diese Untersuchung bereits ambulant erfolgt. Alle Patientinnen wurden präoperativ einer Zystoskopie bzw. Rektosigmoidoskopie zugeführt zur Berteilung der Tumorausdehnung und zur Festlegung ob eine kontinenserhaltende Operation möglich ist.

Ergebnisse der präoperativen Diagnostik:

Bei 57,6 % der Patientinnen wurde ein ausgedehntes Ovarialkarzinom festgestellt. Eine Tumorbeteiligung der Beckenwand lag in 66 % der Fälle vor. Der Dickdarm wurde in 17 %, der Dünndarm in 13,2 % als befallen beschrieben. Bei 4,3 % wurde eine Beteiligung des Omentum majus diagnostiziert. Aszites lag bei 73,6 % der Patientinnen vor.

Eine Blasenbeteiligung wurde in 7,5 % der Fälle dokumentiert.

Bei einer Patientin wurde darüber hinaus eine Pankreasbeteiligung diagnostiziert.

Der Verdacht auf das Vorliegen einer metastatischen Absiedlung in die Lymphknoten lag bei 22,6 % der Patientinnen vor.

Eine Leberbeteiligung bzw. eine metastatische Absiedlung dieses Organs lag bildmorphologisch bei 18,9 % der Patientinnen vor.

Nur bei einer Patientin wurde eine metastatische Absiedlung in die Lunge beschrieben, dagegen wurde ein Pleuraerguß bei 9,8 % der Patientinnen registriert.

4.2.7 Operative Ergebnisse

Krankenhausverweildauer: Die Gesamtverweildauer betrug im Schnitt 26 Tage mit einer Mindestverweildauer von 10 Tagen und einer Maximalverweildauer von 52 Tagen. Die alleinige postoperative Verweildauer betrug im Schnitt ca. 18 Tage mit einer Spanne von 9 - 45 Tagen.

Der 1. Zyklus der Chemotherapie wurde im Durchschnitt am 16. postoperativen Tag durchgeführt. Der früheste Zeitpunkt war der 7. postoperative Tag, der späteste Zeitpunkt der 36. postoperative Tag.

Operationszeit:

Die Operationszeit betrug im Stadium I und II durchschnittlich 170 Minuten (Spanne 65 - 380 Minuten) und in den Tumorstadien III und IV 181 Minuten (Spanne 70 - 375 Minuten).

Operation:

Eine vollständige operative Resektion war bei 78 von 92 Patientinnen möglich. Bei 14 Patientinnen konnte nur ein eingeschränktes Tumordebulking erfolgen.

Maßnahmen im Einzelnen:

Adnexektomie: Eine Adnexektomie erfolgte oder war zuvor schon bei 87 von 92 Patientinnen erfolgt.

Hysterektomie: Die Hysterektomie wurde durchgeführt bzw. war schon vorausgegangen bei 78 von 92 Patientinnen.

Omentektomie: Eine Omentektomie erfolgte bei 81 von 92 Patientinnen.

Pelvine Lymphknotenentfernung: Eine pelvine Lymphonodektomie wurde bei 22 der 92 Patientinnen durchgeführt, jeweils bei 11 Patientinnen im Stadium I und II bzw. III und IV.

Paraaortale Lymphknotenentfernung: Eine paraaortale Lymphknotenentfernung erfolgte bei 7 Patientinnen.

Appendektomie: Eine Appendektomie wurde durchgeführt bzw. war schon erfolgt bei 63 der 92 Patientinnen.

Dickdarmresektion: Eine Dickdarmresektion wurde bei 6 (6,7 %) und bei 4 Patientinnen mit primärer Anastomose und bei 2 Patientinnen mit Anus praeter durchgeführt. Alle Patientinnen wurden im Stadium III und IV operiert.

Dünndarmresektion: Die Dünndarmresektion war nur bei einer Patientin notwendig und wurde primär anastomosiert.

Blasen- und Ureterresektion: Eine Blasen- bzw. Ureterresektion erfolgte bei 3 Patientinnen.

Sonstige operative Maßnahmen: In abnehmender Reihenfolge erfolgte intraoperativ 3 x die Entfernung von Bauchdeckenmetastasen, 2 x die Milzresektion, 2 x die Entfernung des kleinen Bauchnetzes, 2 x die zusätzliche Scheidenstumpfexstirpation, 2 x die Cholezystektomie, jeweils 1 x die intraoperative After-Loading-Behandlung bei Infiltration des Os ilium.

CUSA-Einsatz: Das CUSA-Gerät wurde bei 8 Patientinnen eingesetzt, entsprechend 9,6 % der Operationen. 7 Patientinnen waren im FIGO-Stadium III und IV und 1 Patientin im Stadium II.

4.2.8 Aszites

Aszites wurde bei 64 der 92 Patientinnen diagnostiziert (69,6 %). Die **Abbildung 11** weist die prozentuale Teilung des Aszites, bezogen auf die einzelnen Tumorstadien, aus.

Aszitesverteilung nach Tumorstadien n = 92

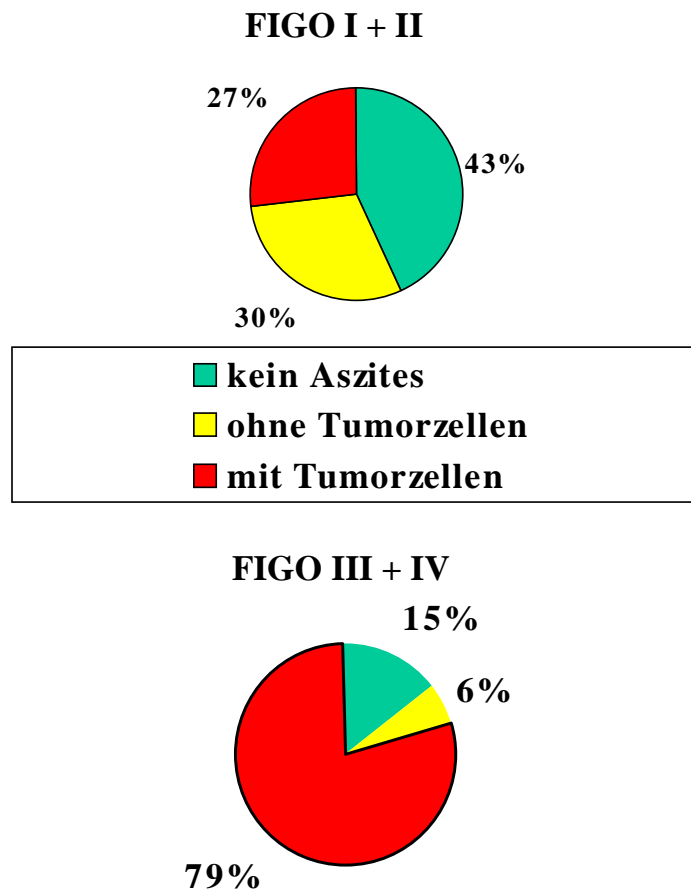


Abbildung 11:
Tumorzellhaltiger Aszites, bezogen auf die einzelnen Tumorstadien.

Es wird deutlich, dass im fortgeschritteneren Tumorstadium häufiger tumorzellhaltiger Aszites nachweisbar ist.

Novantron: Eine Instillation von 30 mg Novantron zur Aszitesbehandlung erfolgte bei 17 Patientinnen (19,5 %), 6 x im Stadium I und II bzw. 11 x im Stadium III und IV.

4.2.9 Lymphknoten

Pelvine Lymphknotenentfernung: Bei 22 Patientinnen wurden die pelvinen Lymphknoten entfernt. Bei 7 Frauen (31,8 %) lagen Lymphknotenmetastasen vor.

Paraaortale Lymphknotenentfernung: Die paraaortale Entfernung der Lymphknoten wurde bei 7 Patientinnen durchgeführt. In 3 Fällen lagen Lymphknotenmetastasen vor.

4.2.10 Hormonrezeptorstatus

Der Östrogenrezeptor wurde bei 37 Patientinnen bestimmt, 26 x lag ein positiver Rezeptorstatus vor (70,3 %).

Der Gestagen-Rezeptor-Status wurde bei 35 Patientinnen bestimmt, in 27 Fällen (77,1 %) war ein positiver Rezeptorstatus nachweisbar.

In **Tabelle 3** ist der Hormonrezeptorstatus aufgeschlüsselt.

Hormonrezeptoren	Anzahl Patientinnen	Prozent positiv
Östrogen	37	70.3 %
Gestagen	35	77.1%

Tabelle 3: Hormonrezeptorstatus der operierten Ovarialkarzinome.

4.2.11 Tumorausbreitung

Zwischen präoperativ vermuteter Tumorausdehnung und intraoperativ gesicherter Tumorausbreitung bestehen erhebliche Unterschiede. Interessant ist der Vergleich der intraoperativ gesicherten Tumorausdehnung (**Tabelle 4**). Die Tumorausdehnung ist entsprechend den beiden Gruppen FIGO-Stadium I und II bzw. FIGO-Stadium III und IV zusammengefaßt.

Befallene Organe	FIGO I+II n=37	FIGO III+IV n=55	Total n=92
Beckenwand/ Douglas	20	54	74
Dickdarm	2	41	43
Dünndarm	1	27	28
Lymphknoten	2	16	18
Leber/Oberfläche	1	16	17
Blase	1	23	24
Bauchnetz	4	47	51
Mesenterialwurzel	1	22	23
Zwerchfell	1	16	17
Große Gefäße	0	2	2
Sonstige	0	8	8

Tabelle 4:

Vergleich der präoperativ vermuteten und intraoperativ gesicherten Tumorausdehnung: Es wird deutlich, dass präoperativ das Ausmaß der Tumorausdehnung nur unzureichend diagnostizierbar ist.

Besonders deutlich wird dieser Vergleich zwischen prä- und intraoperativer Tumorausdehnung in **Abbildung 12**. Es wird deutlich, dass der Befall des

Vergleich prä- und intraoperative Tumorausbreitung und

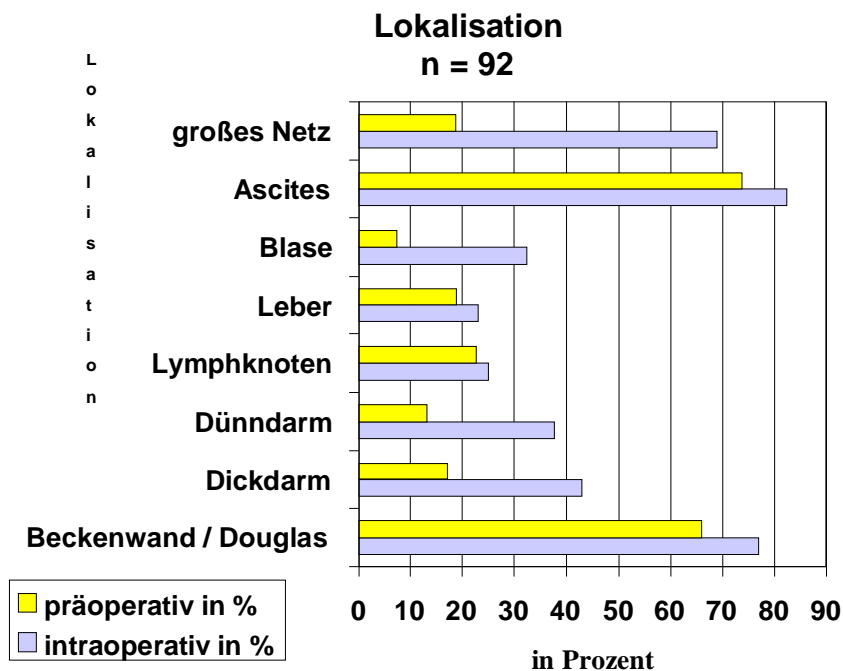


Abbildung 12:

Vergleich präoperatives Stadium mit intraoperativ erwiesener Tumorausdehnung: Der obere Balken entspricht der präoperativen Diagnostik, der untere Balken dem intraoperativen Staging.

großen Netzes präoperativ immer unterschätzt wurde. Gleiches gilt für den Darmbefall. Die Lymphknotendiagnostik war weitgehend zutreffend.

Es wird deutlich, dass zwischen prä- und intraoperativer Stadieneinteilung deutliche Diskrepanzen bestehen. Diese sind besonders groß bei der Bewertung des Netzbefalls bzw. des Blasen- oder Darmbefalls.

4.2.12 Tumorrest

Tumorrest: Einen Tumorrest hatten 41 von 91 Patientinnen. Für die FIGO-Stadien I und II hatten 2 von 37 Patientinnen einen Tumorrest im Mesenterialbereich von unter 2 cm, in den FIGO-Stadien III und IV hatten 39 von 54 Patientinnen einen Tumorrest. Bei 17 Patientinnen war eine R 1-Resektion, und bei 2 Patientinnen war nur eine R2-Resektion möglich gewesen. 13 Patientinnen waren inoperabel. In **Abbildung 13** ist die Verteilung des Tumorrestes über die Stadien III und IV aufgeschlüsselt. Es wird deutlich, dass ein hoher Anteil R 0-Resektionen trotz fortgeschrittener Tumorstadien möglich war.

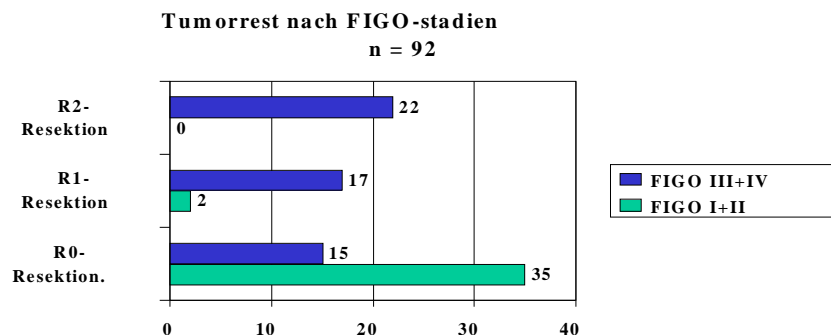


Abbildung 13:

Verteilung des Tumorrestes nach FIGO-Stadien I und II sowie III und IV.

Lokalisation des Tumorrestes: Die Lokalisation des Tumorrestes war bei 25 Patientinnen die Beckenwand. Bei 30 Patientinnen mußte ein Tumorrest am Dickdarm, bei 25 Patientinnen am Dünndarm belassen bleiben. Bei 12 Patientinnen waren Lymphknotenmetastasen nicht resektabel. Weitere belassene Tumorreste lagen bei 14 Patientinnen im Bereich der Leber, bei 14 Patientinnen im Bereich der Blase und bei 13 Patientinnen im Bereich des Netzes vor. 23 Patientinnen hatten einen verbliebenen Tumorrest im Bereich der Mesenterialwurzel und 19 Patientinnen im Bereich der Zwerchfellkuppen. Sonstige Lokalisationen waren je 2 x Milz und 3 x der Magenbereich.

4.2.13 Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten bei 5 Patientinnen (5,4 %) auf. Bei 2 Patientinnen kam es zur Darmverletzung (2,2 %), bei einer Patientin wurde die Blase eröffnet, bei einer weiteren Patientin der Ureter verletzt. Es wurde in diesem Fall eine Hörnchenblase mit Ureter-Neuimplantation angelegt. 1 x kam es zur Gefäßverletzung im Bereich der Vena cava inferior. Alle Verletzungen konnten primär versorgt werden. Die Verteilung der intraoperativen Komplikationen geht aus **Tabelle 5** hervor.

Komplikation	FIGO I+II	FIGO III+IV	Anzahl Pat./ Prozent der Pat.
Darmverletzungen	0	2 übernäht	2 / 2,2%
Blasenverletzung	0	1 übernäht	1 / 1.1%
Uretherverletzung	0	1 Neuimplantation	1 / 1,1%
Gefäßverletzung: Vena cava inferior	0	1 übernäht	1 / 1.1%

Tabelle 5: Intraoperative Komplikationen

Die Komplikationsrate ist, wie der Tabelle zu entnehmen ist, gering.

4.2.14 Blutverlust

Bei 36 Patientinnen, entsprechend 39,1 %, mußte Blut übertragen werden. 1-2 Konserven erhielten 20 Patientinnen (55,6 %), 3 - 4 Konserven erhielten 12 Patientinnen (33,3 %), 5 - 6 Konserven erhielten 2 Patientinnen (5,5 %). 8 Konserven erhielten 2 Patientinnen (5,5 %). Aufgeschlüsselt nach FIGO-Stadium erhielten im Stadium I und II 24,3 % der Patientinnen und im Stadium III und IV 49 % der Patientinnen eine Blutübertragung. Die **Tabelle 6** weist die Anzahl der übertragenen Konserven entsprechend dem FIGO-Stadium aus.

Anzahl Blutkonserven	FIGO I+II	FIGO III+IV	Anzahl Pat./ Prozent
1-2	6	14	20 / 21.7%
3-4	2	10	12 / 13.0 %
5-6	1	1	2 / 2.2%
8		2	2 / 2.2%
Summe Pat. Prozent der Pat.	9 / 9.8%	27 / 29.3%	36 / 39.1%

Tabelle 6:
Übersicht über die Anzahl transfundierter Blutkonserven in Abhängig-
keit vom FIGO-Stadium.

Es wird deutlich, dass mehr Blut in den fortgeschritteneren Tumorstadien bei den erweiterten Operationen notwendig wurde.

4.2.15 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei 27 Patientinnen auf. Die Verteilung der Komplikationen ist in **Tabelle 7** zusammengestellt, und zwar bezogen auf FIGO-Stadium I und II bzw. FIGO-Stadium III und IV.

Art der Komplikation	FIGO I+II	FIGO III+IV	Total
Wundheilungsstörungen	2	4	6
Blasen Scheiden Fistel	0	1	1
Peritonitis	0	1	1
Ileus	1	2	3
Thrombose	3	1	4
Fieber >38° > 3 Tage	2	2	4
Harnwegsinfektion	0	1	1
Reoperation notwendig	1(Ileus mit Darmteil-resektion)	1 (Nephrektomie)	2
Sonstige	3	2	5
Total	12	15	27

Tabelle 7: Komplikationen, bezogen auf das FIGO-Stadium

Es wird deutlich, dass die postoperative Komplikationsrate gering ist, berücksichtigt man das Ausmaß der vorangegangenen Operationen.

An sonstigen Komplikationen war im Stadium I und II jeweils 1 x eine Harnstauungsniere, eine Lungenembolie und ein Magenulkus eingetreten. Im Stadium III und IV wurde jeweils 1 x eine Lungenembolie registriert.

4.2.16 Inoperabilität

Eine Inoperabilität lag bei 13 Patientinnen, entsprechend 14,3 %, vor. Die Operation musste auf die histologische Sicherung des Karzinoms bzw. nur eingeschränkte operative Maßnahmen wie Adnektomie, Omentektomie u.a. beschränkt werden. Für den Abbruch der Operation war ursächlich die Ausdehnung des Karzinoms, in 4 Fällen lag z. B. ein ausgedehnter Befall der Mesenterialwurzel vor, der einer operativen Resektion nicht zugänglich war. 1 x wurde der Eingriff wegen ausgedehnter, präoperativ nicht eindeutig zu diagnostizierender Lebermetastasierung abgebrochen.

4.2.17 Postoperative Tumorstadien

Im FIGO-Stadium I und II befanden sich 37 Patientinnen (40,2 %), im Tumorstadium III und IV waren 55 Patientinnen (59,8 %).

FIGO – Klassifikation	Anzahl	Prozent
Ia	8	8.7
Ib	1	1.1
Ic	12	13.0
IIa	2	2.2
IIb	3	3.3
IIc	12	13.0
IIIa	1	1.1
IIIb	6	6.5
IIIc	31	33.7
IV	16	17.4
Total	92	100

Tabelle 8:
Verteilung der FIGO-Stadien im Einzelnen

In **Tabelle 8** sind für die einzelnen postoperativen FIGO-Stadien die Patientinnen zusammengestellt. Interessant ist der Vergleich der Stadien zur Histologie. Dieser Vergleich ist in **Tabelle 9** erfolgt.

Histologie	FIGO I+II	FIGO III+IV	Total
Seröse	19	25	44
Mucinöse	4	4	8
Endometrioide	7	4	11
Entdifferenzierte	3	14	17
Sonstige	4	8	12
Total	37	55	92

Tabelle 9:
Vergleich der Tumorstadien zu Histologie

4.2 18 Histologie der operierten Karzinome

Es zeigt sich, dass in den fortgeschritteneren FIGO-Stadien III und IV vermehrt seröse bzw. entdifferenzierte Karzinome vorlagen. Dies wird auch in **Abbildung 14** besonders deutlich.

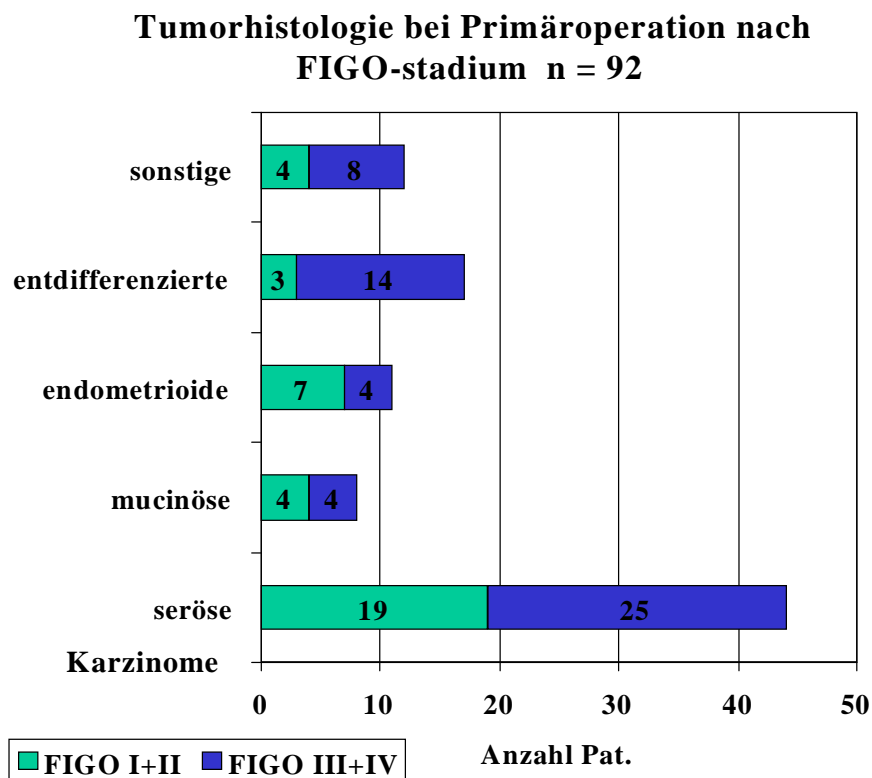


Abbildung 14:
Verteilung der Histologie der Karzinome in Relation zum FIGO-Stadium

4.2.19 Tumorgrading

Neben der Ausdehnung des Karzinoms hat das Tumorgrading für die Prognose besondere Bedeutung. In **Tabelle 10** ist die Verteilung des Tumorgradings entsprechend den FIGO-Stadien zusammengestellt.

Grading	FIGO I+II	FIGO III+IV	Total / Prozent
G 1	6	1	7 / 8,33 %
G 2	18	16	34 / 40,48 %
G 3	11	32	43 / 51,19 %
Total / Prozent	35 / 41,67 %	49 / 58,33 %	84 / 100 %

Tabelle 10:
Verteilung Tumorgrading entsprechend FIGO-Stadien

Bei 8 Patientinnen konnte ein für den Tumor repräsentatives Grading im histologischen Befund nicht festgelegt werden. Es zeigt sich, dass mit fortgeschritteneren Tumorstadien mehr G 3-Karzinome beobachtet wurden.

In **Abbildung 15** sind die Aspekte von Grading und postoperativem FIGO-Stadium graphisch dargestellt

Gardung der Carcinome nach FIGO-stadium bei Primäroperation n = 84

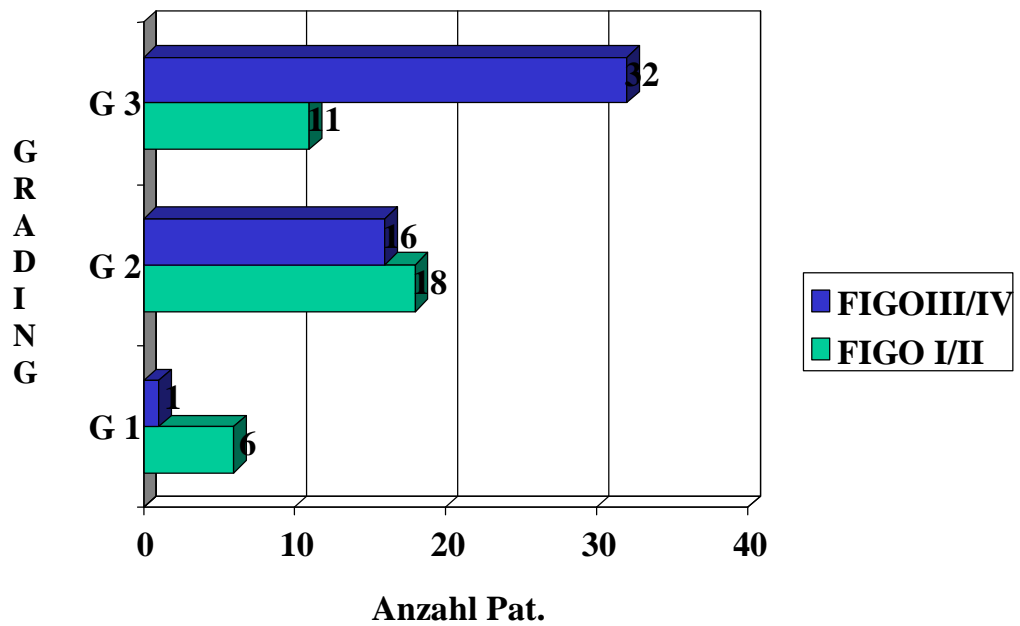


Abbildung 15:
Relation Tumorgrading und Tumorstadium

Auch hier wird deutlich, dass die fortgeschrittenen Tumorstadien eher G3-Tumoren aufweisen.

4.2.20 Zytostatische Behandlung:

Eine postoperative Chemotherapie wurde bei 81 der 92 Patientinnen (88 %) durchgeführt, bei 9 Patientinnen wurde eine Chemotherapie nicht vorgenommen. 3 x handelte es sich um eine Patientin, bei der aufgrund von Tumormorphologie und frühem Tumorstadium auf eine Nachbehandlung verzichtet werden durfte. 2 Patientinnen wurden wegen der infausten Prognose keiner zusätzlichen Chemotherapie unterzogen. 4 Patientinnen lehnten eine zytostatische Behandlung ab. Die Art der Chemotherapie ist in entsprechend den FIGO-Stadien in **Tabelle 11** zusammengestellt.

Chemotherapie	FIGO I+II Anzahl Pat. / Prozent	FIGO III+IV Anzahl Pat. / Prozent	Anzahl Pat. / Prozent
PEC Cisplatin/ Epirubicin/ Cyclophosphamid	1 / 1.25	9 / 11.25	10 / 12.5
PC Cisplatin/ Epirubicin	13 / 16.25	26 / 32.50	39 / 48.75
Carboplatin mono	7 / 8.75	4 / 5.00	11 / 13.75
EC Epirubicin/ Cyclophosphamid	5 / 6.25	8 / 10.00	13 / 16.25
Treosulfan	0 / 0	1 / 1.25	1 / 1.25
MPA 500 mg Methylprogesteronacetat	3 / 3.75	3 / 3.75	6 / 7.50
Total	29 / 36.25	51 / 63.75	80 / 100.00

Tabelle 11:

Art der Chemotherapie in Relation zum FIGO-Stadium

Im Vordergrund steht bei den fortgeschrittenen Stadien die PC-Chemotherapie, gefolgt von der PEC-Kombination.

Beginn der Chemotherapie:

Eine Chemotherapie wurde bei diesen Patientinnen im Durchschnitt am 16. postoperativen Tag begonnen. Der früheste Zeitpunkt war der 7. postoperative Tag, der späteste Zeitpunkt der 36. postoperative Tag.

Anzahl der Zyklen:

3 Patientinnen erhielten 1 Zyklus, 5 Patientinnen erhielten 2 Zyklen, 13 Patientinnen erhielten 3 Zyklen, 3 Patientinnen erhielten 4 Zyklen 1 Patientinnen erhielt 5 Zyklen, 43 Patientinnen erhielten 6 Zyklen, und 4 Patientinnen erhielten 9 Zyklen. Es zeigt sich, dass bei der Mehrzahl die angestrebte Anzahl von 6 Zyklen eingehalten werden konnte bzw. dass bei der Mehrzahl der Patientinnen eine suffiziente Chemotherapie durchführbar war.

Therapieumstellung:

Eine Umstellung der Chemotherapie nach 3 Zyklen in Folge der Ergebnisse der Staginguntersuchung musste bei 5 Patientinnen durchgeführt werden, da sich anlässlich der Zwischenuntersuchung zeigte, dass eine Tumorprogression eingetreten war.

Komplikationen unter Chemotherapie:

Bei 21 Patientinnen kam es zu Komplikationen während der Chemotherapie (27,3 %). Eine behandlungsbedürftige Anämie wurde bei 17 Patientinnen, eine Leukopenie bei 3 Patientinnen und eine Thrombopenie bei 1 Patientinnen nachgewiesen. Alle Patientinnen mussten einer entsprechenden Therapie zugeführt werden. Bei 1 Patientin war eine ausgeprägte Nephrotoxizität zu verzeichnen.

Therapieabbruch:

Ein Therapieabbruch erfolgte bei 17 Patientinnen. Bei 7 Patientinnen war unter der Chemotherapie eine Tumorprogression eingetreten. 7 Patientinnen entzogen sich einer weiteren Chemotherapie. Bei 5 Patientinnen musste aufgrund der ausgeprägten Verschlechterung laborchemischer Parameter und des klinischen Befundes die weitere Behandlung abgebrochen werden.

4.2.21 Ergebnisse der posttherapeutischen Staginguntersuchungen

Eine Staginguntersuchung wurde bei 69 der 92 Patientinnen durchgeführt (75,8 %). Zur Anwendung kamen neben der gynäkologischen Tastuntersuchung die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren:

Schon bei der Tastuntersuchung ergab sich bei 11 Patientinnen ein erneuter Tumorverdacht. Die Abdomensonographie wurde bei 57 Patientinnen durchgeführt, bei 10 Patientinnen lag ein Tumorrezidiv vor.

Die Röntgenuntersuchung der Lunge wurde bei 65 Patientinnen durchgeführt, 4 x ergab sich ein Metastasenverdacht. Eine Computertomographie des Abdomens erfolgte bei 65 Patientinnen, 21 Patientinnen hatten computertomographisch den Verdacht auf das Vorliegen eines Rezidivs bzw. einer Tumorprogression.

Die kernspintomographische Untersuchung des Abdomens wurde bei 4 Patientinnen vorgenommen, 2 Patientinnen hatten Tumorverdacht.

Zusammengefasst lassen sich die Ergebnisse der Staginguntersuchung wie folgt darstellen:

Rezidiv bzw. Tumorrest:

Ein Rezidiv bzw. Tumorrest wurde bei 23 Patientinnen beobachtet, in 13 Fällen im Bereich des Oberbauches, in 16 Fällen im Bereich des Mittelbauches und in 18 Fällen im Bereich des Unterbauches.

Fernmetastasen:

Fernmetastasen wurden bei 16 Patientinnen diagnostiziert, davon 11 x eine Absiedlung in die Leber und 3 x in die Lunge. 6 x lag ein maligner Pleuraerguss vor, in 8 Fällen trat eine erneute tumorzellhaltige Aszitesbildung ein.

Tumormarkerverlauf:

Der Tumormarkerverlauf ist für den Verlauf der Erkrankung bei Patientinnen aufschlussreich, bei denen der Tumormarker präoperativ erhöht war. Deshalb wurden präoperativ routinemäßig CEA und CA 12-5 präoperativ bestimmt.

Der CEA-Wert war nur bei 18,1 % der Patientinnen präoperativ erhöht. Im Gegensatz hierzu war der CA 12-5-Wert bei 86,9 % der Patientinnen präoperativ erhöht.

Nach Operation und Chemotherapie lag eine Markererhöhung nur noch bei 25,9 % der Patientinnen vor. Die **Abbildung 16** verdeutlicht den Tumormarkerverlauf. Es findet sich ein hoher Prozentsatz normaler CA 12-5-Werte postoperativ.

Erhöhte Tumormarkerkonzentration präoperativ und posttherapeutisch bei Primäroperation

CEA präoperativ n = 83 posttherapeutisch n = 58

CA 125 präoperativ n = 84 posttherapeutisch n = 58

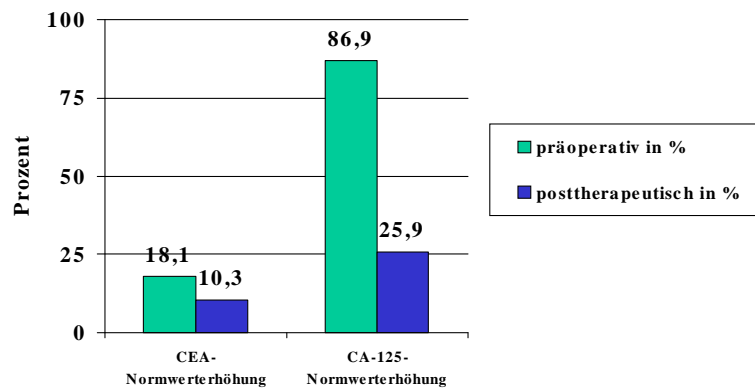


Abbildung 16:
Prä- und postoperativer Tumormarkerbefund

4.2.22 Zusammenfassung der Therapieergebnisse der Primärbehandlung

Bei 56 Patientinnen (61,5 %) ergab sich ein Zustand „No evidence of disease“. Bei 19 Patientinnen (20,9 %) lag eine Partialremission vor. Bei 16 Patientinnen (17,6 %) wurde ein Tumorprogress registriert.

Entscheidendes Kriterium für die Wirksamkeit der Behandlung ist die Zusammenstellung der Überlebensraten in **Tabelle 12** entsprechend dem FIGO-Stadium.

FIGO-Stadium	5-Jahres-Überlebensrate in Prozent	Anzahl Patienten n = 85
I	67,1	19
II	59	17
III	22,3	34
IV	0	15

Tabelle 12:
Fünffjahresüberlebensraten nach einzelnen FIGO-Stadien

Überlebensraten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Die 5-Jahre-Überlebensraten betrugen im Stadium I 67,1 %, im Stadium II 59 % und im Stadium III 22,3 %.

Fasst man die Überlebensraten zusammen, finden sich die Daten in
Tabelle 13.

FIGO-Stadien	Medianes Überleben In Monaten	5-Jahres Überlebensrate in Prozent	Anzahl Patienten
I + II	74	55,4	36
III + IV	21	15	49

Tabelle 13:
Überlebensraten nach zusammengefassten Tumorstadien

Überlebensraten in Abhängigkeit vom FIGO-Stadium

Für das Stadium I und II liegen die 5-Jahre-Überlebensraten bei 55,4 % und für das Stadium III und IV bei 15 %.

Aufschlussreich sind in diesem Zusammenhang neben den 5-Jahre-Überlebensraten auch die Überlebenskurven nach Kaplan-Meier.

In **Abbildung 17** sind diese Überlebenskurven zusammengestellt.

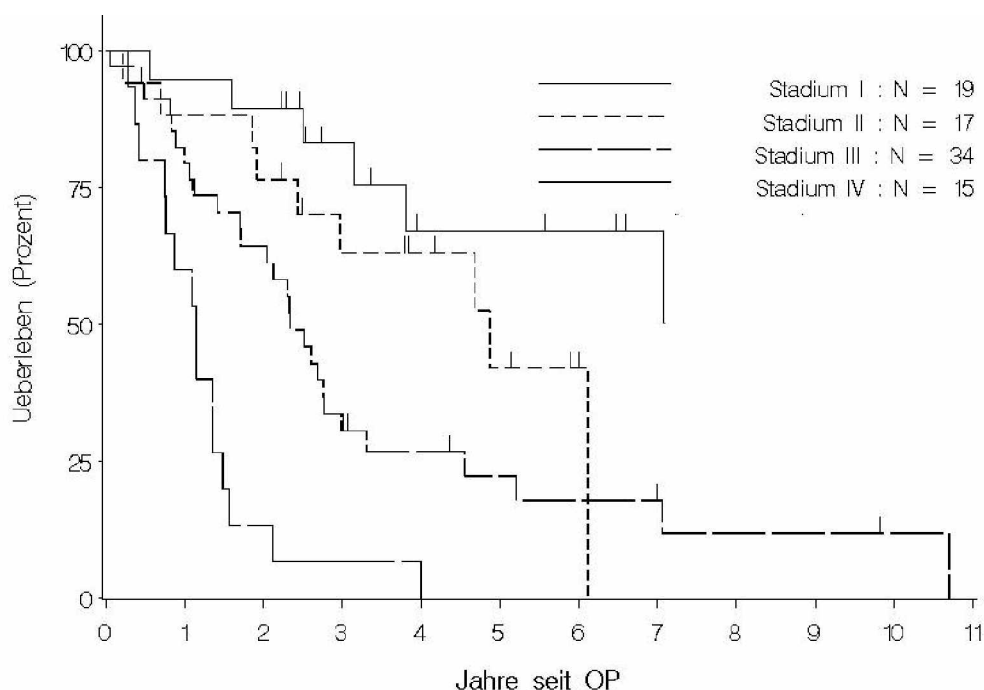


Abbildung 17:
Überlebenskurven, berechnet nach Kaplan-Meier

Es wird deutlich, dass mit fortgeschrittenerem Tumorstadium die Überlebensraten schlechter werden. Allerdings zeigt die Übersicht, dass im Stadium III die Überlebensraten immer noch deutlich besser sind als viele der im Schrifttum mitgeteilten Überlebensraten.

Von entscheidender Bedeutung für die Prognose ist allerdings nicht so sehr das FIGO-Stadium, sondern der belassene Tumorrest.

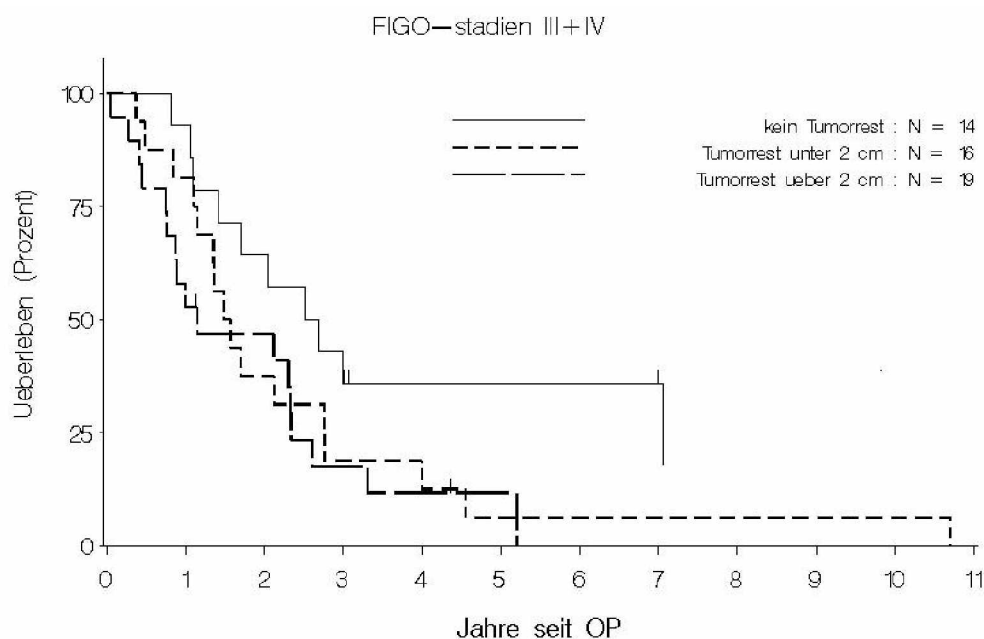
Tumorrest	Medianes Überleben In Monaten	5-Jahres Überlebensrate in Prozent	Anzahl n = 85
Kein Tumorrest	33	35,7	48
Unter 2 cm	18	11,7	18
Über 2 cm	14	6,3	19

Tabelle 14: Überlebensraten in Relation zum belassenen Tumorrest

Es wird deutlich, dass sich die Überlebensraten drastisch verschlechtern, wenn ein Tumorrest über 2 cm vorliegt.

Dieser Aspekt lässt sich auch in den Überlebenskurven nach Kaplan-Meier (**Abbildung 18**) darstellen.

Abbildung 18:



Überlebenskurven nach Kaplan-Meier in Abhängigkeit vom belassenen Tumorrest

4.2.23 Ergebnisse der auswärtigen Nachuntersuchung

Eine Nachuntersuchung durch niedergelassene Kolleginnen und Kollegen erfolgte bei 32 Patientinnen, die Daten wurden entsprechend dem standardisierten Erhebungsbogen registriert.

Rezidivverdacht:

Ein Rezidivverdacht ergab sich bei 8 Patientinnen (25 %) zum Zeitpunkt der Beantwortung. 24 Patientinnen (75 %) waren zum Zeitpunkt der letzten ambulanten Nachuntersuchung tumorfrei.

Aszites fand sich bei 3 Patientinnen. Bei 2 Patientinnen lag der Verdacht auf einen Tumorrest im kleinen Becken vor. 5 Patientinnen wiesen einen intraab-

dominalen Tumor ohne Beteiligung des kleinen Beckens auf. 6 Patientinnen hatten Fernmetastasen, 6 x wurden Lebermetastasen, 3 x Lungenmetastasen und 1 x eine Hirnmetastase registriert.

Apparative Diagnostik bei der ambulanten Nachsorge:

Bei 29 Patientinnen (90,6 %) wurde eine Sonographie durchgeführt.

Eine Computertomographie des Abdomens erfolgte bei 11 Patientinnen (34,4 %).

Eine kernspintomographische Untersuchung wurde bei 2 Patientinnen vorgenommen.

Die röntgenologische Untersuchung der Lunge erfolgte bei 18 Patientinnen (56,3 %).

Behandlung in auswärtigen Krankenhäusern:

Eine notwendige stationäre Behandlung wurde bei 3 Patientinnen in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführt.

Zeitpunkt des Todes bzw. Todesursache:

Zum Zeitpunkt der Befragung waren 59 Patientinnen verstorben. Bei 53 Patientinnen (94,6 %) war das progressive Tumorleiden Ursache des Todes. 3 Patientinnen waren an interkurrierendem Leiden verstorben. Bei 3 Frauen konnte die Todesursache nicht geklärt werden.

4.3 Klinische Untersuchungsergebnisse bei der ersten Interventionslaparotomie

Es wird nun das Dritte der drei Kollektive dargelegt. Das dritte Kollektiv umfasst 50 Patientinnen die sich in unserer oder einer auswärtigen Klinik bereits einer Primäroperation unterzogen hatte die komplett oder inkomplett erfolgt war. Die Patientinnen hatten sich zum größten Teil bereits einer adjuvanten First-Line Chemotherapie unterzogen. Die Sekundäroperation wurde bei 3 Patientinnen als Komplettierungsoperation durchgeführt, bei 8 Pat. erfolgte es aufgrund einer Tumorprogression und bei 39 Pat. wurde die Sekundäroperation aufgrund eines klinisch radiologischen Rezidivverdachts durchgeführt.

4.3.1 Lebensalter

Die Patientinnen mit der ersten Interventionslaparotomie waren im Durchschnitt 57 Jahre alt dementsprechend im Schnitt 6 Jahre jünger als die Patientinnen bei der Primäroperation. Die jüngste Patientin war 24 Jahre und die älteste Patientin war 79 Jahre alt.

4.3.2 Schwangerschaften

75 % hatten 0 – 2 Schwangerschaften und 25 % hatten 3 mehr Schwangerschaften. 17 % der Pat. waren nie schwanger gewesen.

4.3.3 Geborene Kinder

83 % hatten 0 – 2 Kinder geboren und 17 % hatten 3 oder mehr Kinder geboren. 17 % der Patientinnen hatten keine Kinder geboren.

4.3.4 Menopausenstatus

In **Abbildung 19** ist der Menopausenstatus dieser Patientinnen dargestellt.

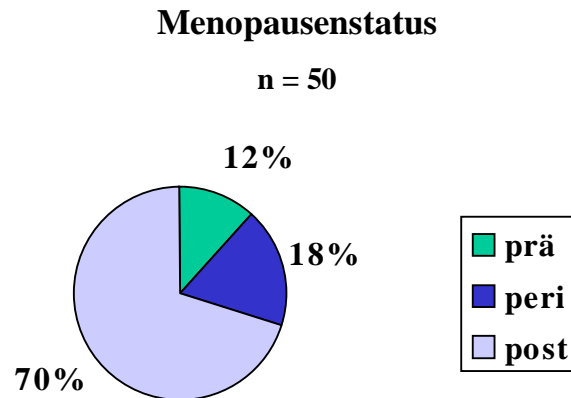


Abbildung 19:
Menopausenstatus der 50 primäroperierten Patientinnen: 70 % der Frauen waren in der Postmenopause.

12 % waren in der Prämenopause und 18 % waren in der Perimenopause

4.3.5 Operative Ergebnisse

Krankenhausverweildauer: Die Gesamtverweildauer betrug im Schnitt 25 Tage mit einer Mindestverweildauer von 12 Tagen und einer maximalen Verweildauer von 73 Tagen. Die durchschnittliche postoperative Verweildauer betrug 18 Tage.

Der 1. Zyklus der Chemotherapie wurde im Durchschnitt am 16. postoperativen Tag durchgeführt.

Indikation zur Interventionslaparotomie

Die Indikation zur Interventionslaparotomie war bei 3 Pat die Komplettierung der Primäroperation bei 8 Patientinnen eine Progression und bei 39 Patientinnen ein Rezidiv.

Operationszeit

Die durchschnittliche Operationszeit betrug 223 Minuten mit einer Mindestdauer von 60 Minuten und einer maximalen Operationsdauer von 540 Minuten.

Operation

Eine vollständige operative Resektion war bei 23 von 50 Patientinnen möglich und ein nur eingeschränktes Tumorebulking konnte bei 27 Patientinnen erfolgen.

Maßnahmen im Einzelnen

Dickdarmresektion: Eine Dickdarmresektion wurde bei 14 (28%) Patientinnen durchgeführt, bei 12 Patientinnen durch eine primäre Anastomisierung und bei 2 Patientinnen wurde ein Anus praeter angelegt.

Dünndarmresektion: Die Dünndarmteilresektion war bei 7 (14%) Patientinnen notwendig und wurden alle primär anastomosiert.

Sonstige operative Maßnahmen: Es erfolgten jeweils einmalig die Anlage eines Double J Katheters, eine Cholezystektomie, eine Scheidenresektion und die Anlage einer Gefäßprothese.

CUSA- Einsatz: Das CUSA-Gerät wurde bei 14 Patientinnen eingesetzt und somit bei 28 % der Operationen.

Aszites wurde bei 23 Patienten diagnostiziert (51 %). Es konnten bei 19 Patientinnen maligne Zellen nachgewiesen werden (82,6%).

Novantron: Eine Instillation von 30 mg Novantron erfolgte bei 5 Patientinnen (10 %).

4.3.6 Lymphknoten

Pelvine Lymphknotenentfernung: Eine pelvine Lymphonodektomie erfolgte bei 12 (24%) Patientinnen mit einem metastatischen Befall in 3 Fällen entsprechend 25 %.

Eine paraaortale Lymphonodektomie erfolgte bei 5 (10 %) Patientinnen bei denen in 3 Fällen die Lymphknoten metastatisch befallen waren.

4.3.7 Hormonrezeptorstatus

Hormonrezeptorstatus: Der Östrogenrezeptor wurde bei 9 Patientinnen bestimmt und bei 8 Patientinnen lag ein positiver Rezeptorstatus vor.

Der Gestagenrezeptorstatus wurde bei 8 Patientinnen bestimmt und es lag bei 7 Patientinnen ein positiver Rezeptorstatus vor.

4.3.8 Tumorausbreitung

Zwischen präoperativ vermuteter Tumorausdehnung und intraoperativ gesicherter Tumorausbreitung bestehen erhebliche Unterschiede. Interessant ist der Vergleich der intraoperativ gesicherten Tumorausdehnung (**Tabelle 15**).

Lokalisation	Präoperative Diagnostik Anzahl Pat.	Intraoperative Diagnostik Anzahl Pat.
Beckenwand/ Douglas	35	37
Dickdarm	14	28
Dünndarm	4	24
Lymphknoten	13	20
Leberoberfläche	8	17
Blase	4	15
Aszites	16	23 (Maligne Zellen 19)
Bauchnetz	2	20
Sonstige	6	5

Tabelle15: Vergleich der präoperativ vermuteten und intraoperativ gesicherten Tumorausdehnung: Es wird auch hierbei deutlich, dass präoperativ das Ausmaß der Tumorausdehnung nur unzureichend diagnostizierbar ist.

Sonstige Lokalisationen präoperativ: 2-mal am Scheidenstumpf und je einmal am Musculus psoas, Os ileum, Pankreas, Scheidenstumpf und Uterus
 Sonstige Lokalisationen intraoperativ: 2-mal an der Milz und je einmalig kleines Bauchnetz, Scheide und Urether.

Vergleich prä- und intraoperative Tumorausbreitung und Lokalisation

n = 50

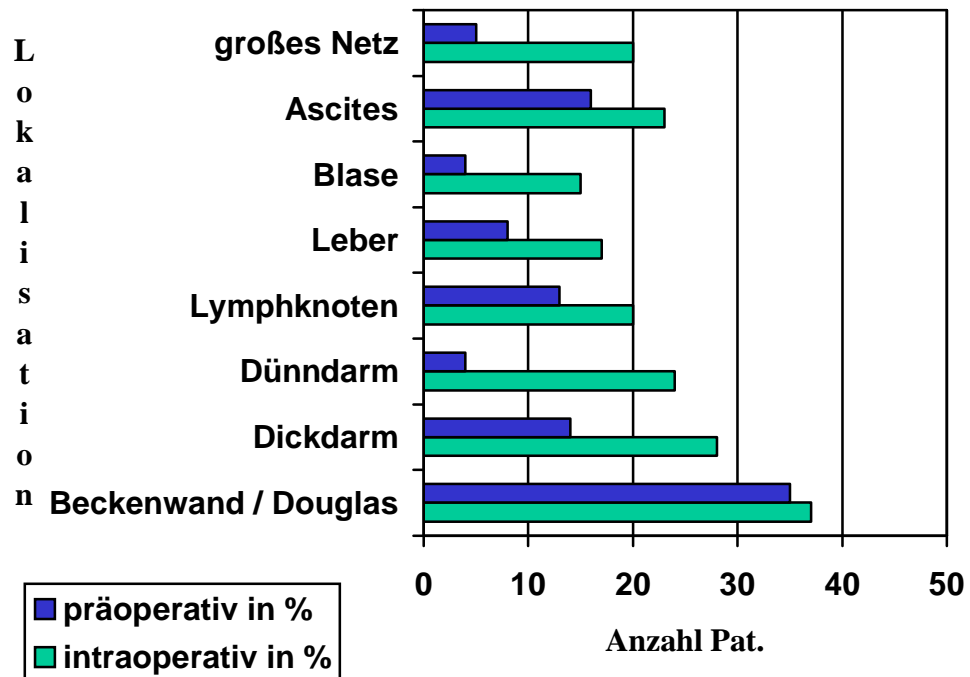


Abbildung 20:

Vergleich präoperatives Stadium mit intraoperativ erwiesener Tumorausdehnung: Der obere Balken entspricht der präoperativen Diagnostik, der untere Balken dem intraoperativen Staging.

Genau wie bei der Primäroperation wird bei diesem Vergleich die Diskrepanz zwischen prä- und intraoperativer Tumorausdehnung in Abbildung 12 besonders deutlich. Es zeigt sich, dass der Befall des großen Netzes präoperativ immer unterschätzt wurde. Gleiches gilt für den Darmbefall.

4.3.9 Tumorrest

Einen Tumorrest hatten 27 von 50 Patientinnen. Bei 13 Patientinnen war eine R1-resektion möglich gewesen und bei 14 Patientinnen musste ein Tumorrest über 2 cm belassen werden. In **Tabelle 16** ist die Verteilung des Tumorrestes aufgeschlüsselt und in Abbildung 21 die erreichte Tumorreduktion. Es wird deutlich dass selbst bei der 1. Interventionslaparotomie noch bei einem hohen Anteil (61 %) eine deutliche Tumorreduktion möglich war.

Lokalisation	Anzahl
Beckenwand	19
Dickdarm	13
Dünndarm	13
Lymphknoten	7
Leberoberfläche	13
Blase	5
Bauchnetz	6
Mesenterialwurzel	12
Zwerchfell	12
Beckenwandgefäße	1
Os Ileum	1

Tabelle16:

Verteilung des Tumorbefalls bei 1. Interventionslaparotomie (Mehrfachnennung möglich)

Sonstige Lokalisationen des Tumorrestes waren präoperativ: 2-mal am Scheidenstumpf und je einmal am Musculus psoas, Os ileum, Pankreas, Scheidenstumpf und Uterus und intraoperativ: 2-mal an der Milz und je einmalig kleines Bauchnetz, Scheide und Urether.

**Tumorrest
n=50**

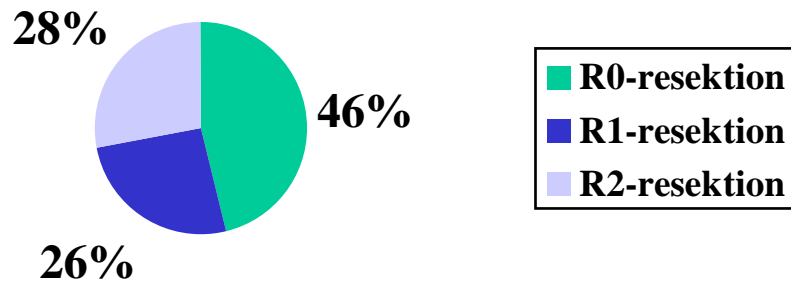


Abbildung 21:

Die Abbildung zeigt eindrucksvoll dass auch bei einer erneuten Operation bei nahezu der Hälfte der Patientinnen noch eine R0-Resektion möglich war.

4.3.10 Intraoperative Komplikationen

Intraoperative Komplikationen traten bei 10 Patientinnen (20 %) auf. Bei 5 Patientinnen kam es zur Eröffnung des Darmes bei ausgedehntem Verwachsungskonglomerat (10 %). Bei zwei Patientinnen wurde die Blase eröffnet, bei drei Patientin kam es zur Gefäßverletzung. Alle Verletzungen konnten primär versorgt werden. Bei den Gefäßverletzungen handelte es sich einmal um die Arteria iliaca externa, einmal die Vena cava inferior und einmal um eine tiefe Vene aus dem Plexus rectalis. Alle Verletzungen konnten gemeinsam mit den Kollegen der gefäßchirurgischen Abteilung durch Übernähung verschlossen werden. Die Verteilung der intraoperativen Komplikationen geht aus **Tabelle 17** hervor.

Intraoperative Komplikationen	Anzahl Pat.	Prozent
Darmverletzungen	5	10
Blasenverletzung	2	4
Gefäßverletzung	3	6
Total	10	20

Tabelle17:

Intraoperative Komplikationen

Die Komplikationsrate liegt höher als bei der Primäroperation und ist in Anbetracht der Voroperation aber vertretbar.

4.3.11 Blutverlust

Bei 18 Patientinnen, entsprechen 36 % musste eine Bluttransfusion intraoperativ erfolgen. Die Anzahl der betroffenen Patientinnen und die Menge der benötigten Blutkonserven wird in **Tabelle 18** dargestellt.

Anzahl Konserven	Anzahl Pat	Prozent
1-2	6	12
3-4	6	12
6-9	3	6
11-12	2	4
20	1	2
Total	18	36

Tabelle18:

Übersicht Anzahl der transfundierter Blutkonserven

4.3.12 Postoperative Komplikationen

Es zeigt sich, dass die Rate der postoperativen Komplikation erhöht ist gegenüber den Primäroperationen jedoch in Anbetracht der Voroperation, der größeren Ausdehnung und häufigeren Darmeingriffe relativ gering ist. **Tabelle 19** gibt Auskunft über die Art der Komplikationen.

Komplikation	Anzahl Fälle	Prozent
Wundheilungsstörungen	5	10
Subileus	3	6
Fieber über 3 Tage	3	6
Harnwegsinfekt	2	4
Thrombose	1	2
Relaparotomien	3	6
Chylaskosbildung	1	3
Total	18	36

Tabelle19:

Postoperative Komplikationen bei 1. Interventionslaparotomie

(Mehrfachnennung beim gleichen Patienten möglich)

Eine Relaparotomie war bei 3 Pat. notwendig.

Die Relaparotomie erfolgte einmalig aufgrund eines Ileus mit Dünndarmresektion, einmalig zur Revision eines subkutanen Hämatoms und einmalig aufgrund einer intraperitonealen Nachblutung.

4.3.12.1 Chylaskosbildung

Als seltene Komplikation trat bei einer Patientin eine Chylaskosbildung auf, die unter anderem durch eine Ernährungsumstellung erfolgreich behandelt werden konnte.

Zunächst trat bei der Patientin im Rahmen der ausgedehnten Operation im FIGO-Stadium IIIc eine Leckage des Ductus thoracicus in Höhe des Promontoriums bei der Lymphonodektomie auf. Dafür sprach das klinische Bild der Entleerung eines milchig trüben Sekretes aus den Drainageausstichstellen das ab dem 9. postoperativen Tag auftrat und lymphographische Nachweis. Die Drainagestellen verschlossen sich von allein und die geplante Chemotherapie wurde begonnen. Es kam jedoch in dieser Zeit zu rezidivierender Aszitesbildung mit reichlicher Chylaskosbildung der durch Punktionen entlastet werden musste. Bei zunehmend schlechtem Allgemeinzustand erfolgte 9 Monate später in der chirurgischen Klinik eine Reoperation mit dem Versuch der Fibrinverklebung und Aufbringen eines Kollagenvlieses im Bereich der Leckage vorgenommen. Diese chirurgische Maßnahme erbrachte keine Besserung. Ebenso erbrachten im Schrifttum empfohlene Kompressionswickel, eine Hydrovenenpumpentherapie der Beine und eine totale parenterale Ernährung keinen Erfolg. Erst eine spezielle Ernährung mit MCT-Fetten, die in unserer Klinik begonnen wurde führte zum Sistieren der Chylaskosbildung. Dieser Effekt erklärt sich durch die fettfreie Ernährung unter Zusatz von MCT-Fetten wodurch die Resorption der Fette ohne Chylomikronenbildung, unter Umgehung des mesenterialen Lymphsystems, direkt über die Pfortader erfolgt (64).

4.3.13 Postoperative Tumorstadien

In dem FIGO-Stadium I befanden sich 3 (6%) der Patientinnen und 47 in den Stadien III und IV (94%).

FIGO	Anzahl	Prozent
Ia	1	2.0
Ib	2	4.1
Ic	3	6.1
IIIb	1	2.0
IIIc	23	46.9
IV	19	38.8

Tabelle20:
Verteilung der Tumorstadien im Einzelnen

4.3.14 Histologie der operierten Karzinome

In **Tabelle 21** sind die Histologien bei der 1. Interventionslaparotomie zusammengestellt. Interessant ist das weiterhin in überwiegendem Anteil die serösen und nicht die entdifferenzierten Karzinome auftraten.

Karzinome	Anzahl	Prozent
seröse	22	44
muzinöse	2	4
endometrioid	5	10
entdifferenzierte	10	20
sonstige	9	18
Total	50	100

Tabelle21:
Histologie der Ovarialkarzinome bei 1. Interventionslaparotomie

Sonstige Karzinome waren 2 Granulosazelltumore, 4 klarzellige Adenokarzinome, 1 Müllerscher Misch tumor und 2 nicht sicher klassifizierbare Karzinome.

Verteilung Tumorhistologie n=50

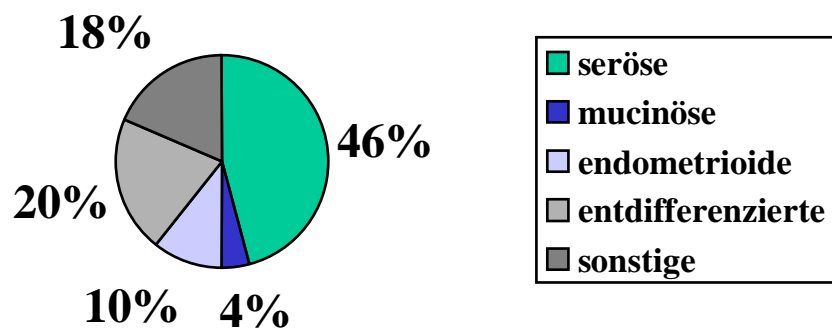


Abbildung 22:

Relative Verteilung der Tumorhistologien in Prozent

4.3.15 Tumorgrading

Neben der Ausdehnung des Karzinoms hat das Tumorgrading für die Prognose eine besondere Bedeutung. Es zeigt sich das in überwiegendem Teil G2 und G3-tumore vorlagen. In **Abbildung 23** ist die relative Verteilung des Tumorgrading zusammengestellt.

Grading 1. Interventionslap. n=43

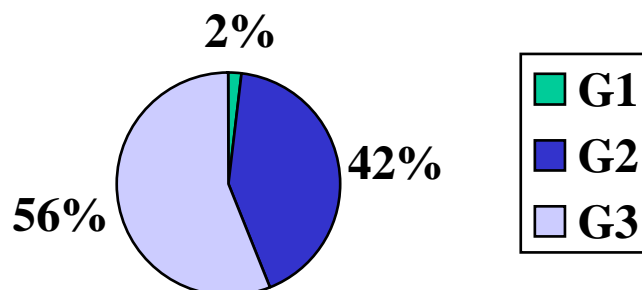


Abbildung 23:
Relative Verteilung des Tumorgrading in Prozent

4.3.16 Zytostatische Behandlung

Eine postoperative Chemotherapie erfolgte bei 43 (86 %) der 50 Patientinnen. Bei 7 Patientinnen wurde keine Chemotherapie vorgenommen. Bei 2 Patientinnen wurde keine Chemotherapie indiziert und 3 Patientinnen lehnten eine Chemotherapie ab und bei 2 Patientinnen verzichtete man aufgrund der infausten Prognose auf weitere Maßnahmen. Die Art der Chemotherapie ist in **Tabelle 22** zusammengestellt.

Chemotherapie	Anzahl Patienten	Prozent
Cyclophosphamid/ Epirubicin/ Cisplatin	3	7.5
Cyclophosphamid/ Cisplatin	6	15.0
Carboplatin	1	2.5
Epirubicin/ Cisplatin	4	10.0
Taxol	19	47.5
Treosulfan	1	2.5
Gemcitabin	1	2.5
Methylprogesteronacetat 500 mg	5	12.5
Ovastat	3	7.5

Tabelle 22:

Art der Chemotherapie und relative Häufigkeit

Im Vordergrund stand bei platinhaltiger Vorbehandlung die Taxol-Chemotherapie gefolgt von platinhaltigen Regimen.

Anzahl der Zyklen

3 Patientinnen erhielten 1 Zyklus, 2 Patientinnen erhielten 2 Zyklen, 10 Patientinnen erhielten 3 Zyklen und 1 Patientin erhielt 4 Zyklen. 15 Patientinnen erhielten 6 Zyklen und 5 Patientinnen 9 Zyklen so dass bei der Hälfte der Patientinnen noch eine suffiziente Second-Line Chemotherapie durchführbar war.

Therapieumstellung

Eine Umstellung der Chemotherapie nach 3 Zyklen als Folge eines Progresses der Erkrankung als Ergebnisse der Durchuntersuchung erfolgte in 3 Fällen. Jeweils einmal auf Carboplatin, Holoxan / Vepesid und auf MPA 500 mg.

Komplikationen unter Chemotherapie

Bei 12 der 43 Patientinnen trat eine Komplikation während der Chemotherapie auf entsprechend 27.9 %. Behandlungsbedürftig Leukopenien traten bei 3

Patientinnen auf, 2 Patientinnen hatten eine Thrombopenie und 7 Patientinnen hatten eine substitutionspflichtige Anämie.

Eine höhergradige Polyneuropathie (Grad III / IV) unter Taxoltherapie wurde in diesem Kollektiv nicht beobachtet.

Therapieabbruch

Ein Therapieabbruch erfolgte bei 11 Patientinnen. Bei 4 Patientinnen erfolgte der Abbruch aufgrund einer Tumorprogression, bei 6 Patientinnen aufgrund der mangelnden Compliance und bei 2 Patientinnen aufgrund der ausgeprägten Verschlechterung der laborchemischen Parameter.

4.3.17 Ergebnisse der posttherapeutischen Staginguntersuchungen

Eine Staginguntersuchung wurde bei 31 der 50 Patientinnen (62%) vorgenommen. Neben der Tastuntersuchung kamen die unterschiedlichen bildgebenden Verfahren zur Anwendung.

Bei 8 Patientinnen ergab schon der Tastbefund einen erneuten Tumorverdacht. Eine Abdomensonographie erfolgte bei 22 Patientinnen und bei 8 Patientinnen lag ein Tumorrezidiv vor.

Die Röntgenuntersuchung des Thorax erfolgte bei 30 Pat. und ergab bei 2 Patientinnen einen Tumorverdacht. Eine Computertomographie des Abdomens erfolgte bei 27 Patientinnen und ergab bei 14 den Verdacht auf eine Progression bzw. ein Rezidiv. Eine Kernspintomographie des Abdomens wurde bei 2 Patientinnen durchgeführt und ergab in beiden Fällen einen Tumorverdacht.

Zusammengefasst lassen sich die Ergebnisse der Staginguntersuchungen wie folgt darstellen:

Tumorrest

Ein Tumorrest bzw. ein Rezidivverdacht wurde bei 20 der 46 Patientinnen beobachtet. In 10 Fällen im Bereich des Oberbauches, bei 10 Patientinnen im Mittelbauch und bei 14 Patientinnen im Unterbauch lokalisiert.

Fernmetastasen

Fernmetastasen bestanden bei 16 Patientinnen wobei Mehrfachnennungen möglich waren. Dies betraf in 14 Fällen die Leber und in 2 Fällen die Lunge. Tumorhaltiger Aszites fand sich erneut bei 5 Patientinnen und ein maligner Pleuraerguß trat bei 2 Patientinnen auf.

4.3.19 Zusammenfassung der Therapieergebnisse der ersten Interventionslaparotomie

Bei 19 Patientinnen (39.6%) ergab sich ein Zustand „no evidence of disease“.

Bei 14 Patientinnen (29.2%) lag eine Partialremission vor.

Bei 15 Patientinnen (31.3%) wurde eine Befundprogression registriert.

Überleben

Das Gesamtüberleben dieses Kollektives war 27 Monate mit einer 5-Jahres-Überlebensrate von 21.4 %. Da dieses Kollektiv sehr inhomogen war und auch Patientinnen beinhaltete, die ohne weitere Therapie vorab zum sekundären Debulking nach unmittelbarer auswärtiger Operation oder inkomplett operierte Patientinnen enthielt, erscheint eine weitere Aufschlüsselung der Daten nicht sinnvoll.

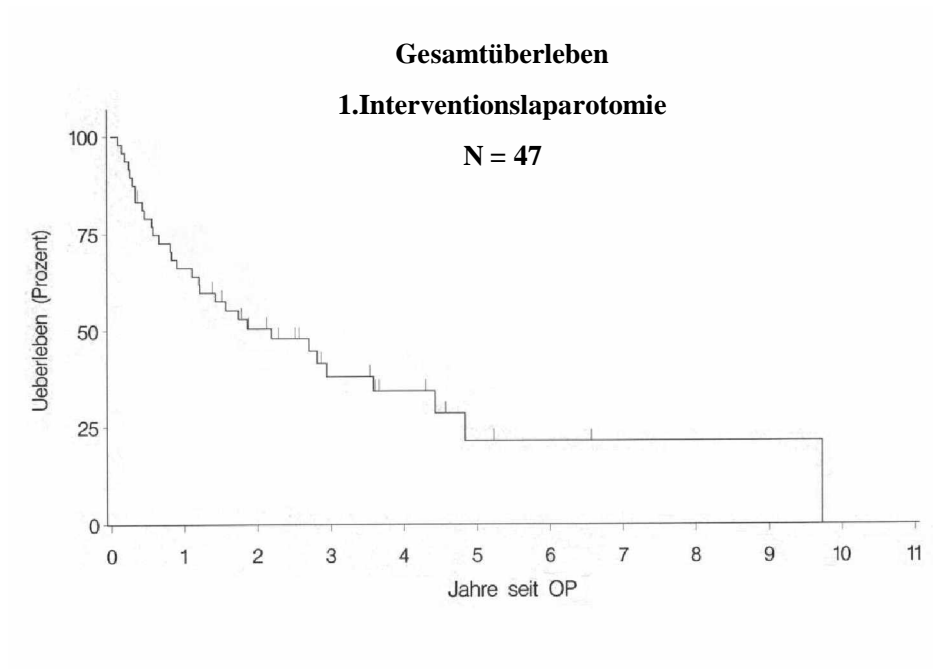


Abbildung 24:

Überlebenskurven nach Kaplan-Meier bei 1. Interventionslaparotomie

Patientinnenkollektiv. Die Graphik gibt die Überlebenskurve nach Kaplan Meier wieder und ergibt ein medianes Überleben von 27 Monaten und eine 5 Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit von 21,4 %.

4.3.19 Ergebnisse der auswärtigen Nachuntersuchungen

Eine ambulante Nachuntersuchung durch niedergelassene Kolleginnen und Kollegen erfolgte bei 20 Patientinnen und die Daten wurden entsprechend dem standardisierten Erhebungsbogen registriert.

Rezidivverdacht

Ein Rezidivverdacht ergab sich bei 6 Patientinnen (30%) zum Zeitpunkt der Befragung und 70 % waren tumorfrei.

Aszites fand sich bei 1 Patientin und bei 1 Patientin lag der verdacht auf ein

Rezidiv im kleinen Becken vor. 3 Patientinnen hatten einen intraabdominalen Tumor ohne Beteiligung des kleinen Beckens.

5 Patientinnen hatten Fernmetastasen. Bei 4 Patientinnen wurden Lebermetastasen registriert, 1 Patientin hatte eine Milzmetastase und 1 Patientin hatte eine Hirnmetastase.

Apparative Diagnostik bei der ambulanten Nachsorge

Bei 17 der 20 Patientinnen (85%) erfolgte eine Sonographie. 11 Patientinnen (55%) wurden durch eine Computertomographie untersucht und 13 Patientinnen hatten eine röntgenologische Untersuchung des Thorax. Eine kernspintomographische Untersuchung erfolgte bei 3 Patientinnen und bei einer Patientin erfolgte eine Aszitespunktion mit Histologiegewinnung.

Behandlung in anderen Krankenhäusern

Eine notwendige stationäre Behandlung in auswärtigen Krankenhäusern wurde bei 2 Patientinnen durchgeführt.

Zeitpunkt des Todes bzw. Todesursache

Zum Zeitpunkt der Befragung waren 32 Patientinnen verstorben.

Bei 30 Patientinnen war das progressive Tumorleiden ursächlich,

1 Patientin war an einem Herzinfarkt verstorben und bei 1 Patientin konnte die Todesursache nicht ermittelt werden.

5.0 Diskussion

Die vorliegende Literatur zum Ovarialkarzinom ist außerordentlich umfangreich. Im Rahmen dieser Dissertation können bei der Diskussion nur Publikationen berücksichtigt werden, in denen zu den in der Arbeit vorangestellten Themen Stellung genommen wird.

5.1 Lebensalter

Beim Ovarialkarzinom ergibt sich für jüngere Frauen im Gegensatz zum Beispiel bei Frauen mit Mammakarzinom eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als für ältere Frauen, auch unter Berücksichtigung der allgemeinen Lebenserwartung der jeweiligen Altersgruppe (= relatives Risiko). Die relativen 5 Jahresüberlebensraten differieren deutlich mit dem Alter(7, 10, 15, 65, 88, 93, 110).

Das Lebensalter unserer behandelten Patientinnen betrug im Gesamtkollektiv bei 61,7 Jahre und lag somit geringfügig über dem in der Literatur angegebenen medianen Alter von 58 bis 59 Jahren(65, 88, 110).

Immerhin waren 25 % der Patientinnen über 70 Jahre und zählen somit zu der Gruppe mit einer schlechteren Prognose. (65, 110)

Das Kollektiv der Patientinnen mit einer Primäroperation war noch etwas älter und war im Durchschnitt 63 Jahre. Nur die Patientinnen die sich einer ersten Interventionslaparotomie unterzogen hatten waren im Durchschnitt 57 Jahre alt. Dies könnte dafür sprechen dass man als eine Indikation für eine Rezidivoperation das Alter der Patientinnen ansehen kann

5.2 Risikofaktoren

5.2.1 Schwangerschaften und Geburten

Entsprechend der Literatur waren überwiegend Patientinnen betroffen die wenig oder keine Schwangerschaften bzw. Geburten durchlebt hatten und somit zu der Risikogruppe gehörten (15, 93).

Eine Korrelation zwischen mehrfachen Stimulationen im Rahmen der Sterilitätstherapie konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

5.2.2 Nikotinabusus

Der Prozentsatz von Rauchern lag in unserem Kollektiv bei 22 % ohne dass ein früher bestandener Nikotinabusus erfasst werden konnte. Eine australische Arbeit von Green et al (2001) hat ein relatives Risiko von 1.5 ergeben wenn jemals ein Nikotinabusus bestand oder bestanden hat mit einem erhöhtem Risiko für muzinöse Borderlinetumore und mucinös invasive Karzinome (36).

5.2.3 Familienanamnese

Die belastete Familienanamnese ist der gravierendste bekannte Risikofaktor für die Entstehung eines Ovarialcarcinoms (4, 85, 93).

Bei unseren Patientinnen hatten 6 (6%) der Anverwandten ein Ovarialkarzinom. Diese Zahl liegt unter den Angaben in der Literatur, die eine familiäre Häufung bei 10 % ihrer Patientinnen angegeben haben. Verantwortlich sind Mutationen der BRCA 1 und 2 Gene(4, 85).

Ein Mammakarzinom hatten 5 (5%) der Verwandten und 27 % hatten Malignome anderer Genese.

5.2.4 Zweitkarzinom

Eine Koinzidenz des Ovarialkarzinoms mit anderen Malignomen bestand bei 7 Patientinnen wobei es sich hierbei jeweils um 2 Mammakarzinome, 2 Korpuskarzinome und 2 Kolonkarzinome sowie ein Stimmlippenkarzinom handelte. Die Analysen von Mehrfachkarzinomen zeigen diese Korrelation und es sind die Koinzidenzen von Ovar-, Mamma-, Korpus- und Magendarmtraktkarzinomen bekannt (119).

5.3 Erstsymptome

Die bekannt unspezifische Symptomatik des Ovarialcarcinoms lag auch bei unserem Patientinnengut vor (35, 59, 74, 115). Es handelte sich in erster Linie um Schmerzen, einen Blähbauch und die Zunahme des Leibesumfanges. Aszitesbildung und die vaginale Blutung wurde nur selten als Erstsymptom genannt. Dies macht auch in unserem Patientengut die Probleme der Früherkennung klar (35, 74, 115)

5.4 Erstuntersucher

Die Erstuntersucher bzw. die einweisenden Ärzte waren im Gesamtkollektiv überwiegend Gynäkologen (50%) und dann nahezu in gleicher Weise Internisten und Allgemeinmediziner(44%). Andere Fachrichtungen spielten mit 6 % eine untergeordnete Rolle.

Nach Tumorstadien aufgeschlüsselt zeigt sich ein anders Bild der einweisenden Ärzte. In den FIGO-Stadien I und II erfolgte die Zuweisung in 51 % durch Gynäkologen und in den Stadien III und IV in 58% durch Internisten und Allgemeinmediziner. Der Unterschied ist statistisch nicht signifikant zeigt aber eine Tendenz auf. Bedacht werden muss hierbei auch, das nur noch 30 – 50 % der Frauen über 60 Jahre einen Gynäkologen aufsuchen (60).

Nach Goff, B, Mandel, L und andere gehen die Patientinnen im Schnitt erst drei Monate nach Einsetzen der Symptome zum Arzt und es dauert ca. 4 Monate bis die Diagnose gesichert ist (35).

Es folgt hieraus das das Ovarialcarcinom nicht unsymptomatisch ist und gerade bei dieser unspezifischen Symptomatik eine Schulung der Hausärzte er-

folgen sollte, differentialdiagnostisch bei einer unspezifischen Abdominalsymptomatik auch immer an das Ovarialkarzinom zu denken.

5.5 Diagnostik

5.5.1 Auswärtige Untersuchungen

Die ambulante Diagnostik beinhaltet in erster Linie die Ultraschalluntersuchungen, wobei hier die Unterteilung zwischen der transabdominalen und der transvaginalen Sonographie, die die Methode der ersten Wahl ist nicht aufgeschlüsselt werden konnte. Die transabdominale Sonographie wurde zu Gunsten der transvaginalen Sonographie aufgrund der hohen falsch positiven Rate als Instrument der Früherkennung aufgegeben (74). Diese Methode ermöglicht aber auch nur eine Wahrscheinlichkeit von 1:15 bei einer Operation ein Ovarialcarcinom zu finden (74, 21). Eine zusätzliche Bestimmung des Tumormarkers CA 125 kann hilfreich sein (74, 79).

Zur weiteren Abklärung erhielten immerhin 38.8 % der Patientinnen eine ambulante Computertomographie des Abdomens. Hierzu liegen keine Literaturangaben vor. Auffallend hoch ist die Zahl der ambulanten Röntgenaufnahmen des Thorax (47,4) in Verbindung mit dem Ovarialcarcinom. Dies lässt sich mit der unspezifischen Symptomatik des Ovarialcarcinoms erklären und erfolgte im Rahmen der Diagnosestellung bei unklarem klinischem Krankheitsbild.

Eine Kernspintomographie wurde nur bei 2,6 % der Patientinnen ambulant durchgeführt.

5.5.2 Präoperative Diagnostik

Unsere Untersuchung der Patientinnen bei Primär- und Rezidivoperation zeigt eine gute Korrelation der präoperativ erhobenen Tumorausbreitung zum intraoperativen Staging im Bereich von Leber, Lymphknoten, im Bereich der Beckenwand und der Ascitesdetektion. Hingegen besteht aber eine schlechte Korrelation bzw. eine erschwerte Diagnosemöglichkeit im Bereich von Darm, Blase und im Bereich des großen Bauchnetzes. Dieses Ergebnis bestätigt die Literatur die eine hohe falsch negative Rate bzw. ein Mangel an Sensitivität der Computertomographie besonders im Bereich des Darmes, des Mesenteriums und bei Tumoren unter 1 - 2 cm angibt (16, 17, 50, 51, 71, 73).

Tendenziell war das präoperative Tumorstaging bei Rezidivoperationen erschwert da eine größere Diskrepanz zu dem intraoperativen Staging in allen Bereichen bestand (77, 107).

Ein präoperatives Staging mittels der üblichen diagnostischen Methoden mittels Ultraschall und Computertomographie kann somit nur unter den bekannten Einschränkungen zur operativen Planung herangezogen werden. Das Ausmaß der Tumorausdehnung ist letztendlich nur durch ein exaktes intraoperatives Staging möglich. Es sollte daher auch bei präoperativ als nicht ausgedehnt metastasiert diagnostizierten Tumoren eine Operationsplanung wie bei einem weit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom erfolgen. Bei unklaren Be-

funden wird bei uns zunächst eine diagnostische Laparoskopie durchgeführt immer ist jedoch mit den Patientinnen die weiterführende Operation vereinbart.

5.6 Histologie

Ovarialcarcinome sind durch eine ausgeprägte morphologische Heterogenität gekennzeichnet und die Einteilung in verschiedene histologische Typen sowie die Festlegung des Differenzierungsgrades erfordern ein hohes Maß an diagnostischer Erfahrung (32, 58, 76, 104, 118).

Histologie der operierten Karzinome

Die relative Verteilung der Tumorphistologie im Gesamtkollektiv entspricht in etwa den Angaben in der Literatur (2, 32, 58, 104, 108, 118). Es stehen die serösen Adenocarcinome (40-50 %) (3) mit ca. der Hälfte des Patientengutes im Vordergrund gefolgt von den entdifferenzierten Adenocarcinomen mit 21 % (5-10 %) in absteigender Reihenfolge folgen die endometrioiden mit 11 % (10-15 %) und die mucinösen mit 8 % (10-15 %) Karzinome. Die sonstigen Karzinome verteilen sich auf 11 % (5 –10 %) der Patientinnen.

Tumorphistologie	Gesamtkollektiv in % (n = 118)	Primäroperation in % (n = 92)	Rezidivoperation in % (n = 50)
Seröse	49	48	46
Mucinöse	8	9	4
Endometrioide	11	12	10
Entdifferenzierte	21	18	20
sonstige	13	13	18
Summe	100 %	100 %	100 %

Tabelle 24 : Relative Verteilung der Tumorphistologie nach Kollektiven in Prozent

Die Verteilung der histologischen Subtypen entspricht im Gesamtkollektiv den Angaben in der Literatur (2, 32, 104, 118).

Es fällt auf das in den fortgeschrittenen Stadien vor allem die serösen und entdifferenzierten Karzinome im Vordergrund stehen im Verhältnis 2:1 (serös zu entdifferenziert) dieses Verhältnis bleibt auch bei der Rezidivoperation erhalten so dass in unserem Kollektiv keine zunehmende Entdifferenzierung der Tumore bei der Rezidivoperation zu beobachten ist.

Der muzinöse Subtyp tritt bei den Rezidivoperationen nur noch in 4 % auf im Gegensatz zu 9 % bei der Primäroperation. Dies könnte für die bessere Prognose des muzinösen Karzinoms sprechen (52, 74) Dies kann beim ebenfalls eher als mit einer günstig (74, 104, 118) einhergehendem endometrioiden Karzinom nicht nachvollzogen werden.

Der histologische Subtyp hat nach bisherigen Untersuchungen nur einen marginalen Effekt auf die Prognose des Ovarialcarcinoms (3, 74). Die weitere Unterscheidung der histologischen Subtypen ist jedoch für weitere Untersuchungen nach unserer Meinung notwendig um das biologische Verhalten der Karzinome und ihr unterschiedliches Ansprechen auf Chemotherapien zu verstehen. Es könnte helfen die Therapie noch individueller zu gestalten und auch um die Patientinnen herauszufinden die von einem möglichst aggressiven Tumordebulking am meisten profitieren oder möglicherweise auch einer weniger aggressiven Chemotherapie zugeführt werden können.

5.7 Tumorgrading

Die prognostische Bedeutung des Tumorgradings bei epithelialen Ovarialtumoren ist bekannt (10, 15, 66) und zeigt sich auch in unserem Kollektiv in einer Abnahme der G1 Tumore bei den Rezidivpatientinnen und die deutliche Zunahme der G3-Tumore

Grading	Gesamtkollektiv n = 118	Primäroperation n = 92	Rezidivoperation n = 50
G1	7,5	8,3	2
G2	42,5	40,5	42
G3	50	51,2	56
Summe	100 %	100 %	100 %

Tabelle25: Verteilung des Tumorgradings nach Kollektiven in Prozent

5.8 Operation

Die Operation als eine der Säulen bei der Therapie des Ovarialcarcinoms hat die Aufgaben der exakten Bestimmung der Tumorausdehnung, eine maximale Radikalität wobei wir das von den meisten Autoren angegebene radikale Vorgehen mit Appendektomie und pelviner und ggf. paraaortaler Lymphonodektomie (2, 11, 38, 40, 43). Auf die Lymphonodektomie wird in fortgeschrittenen Stadien verzichtet wenn keine Tumorfreiheit erreicht werden kann. Über den therapeutischen Wert und auch den Ausmaß der Lymphonodektomie gehen die Meinungen auseinander (13, 39, 54, 94, 100, 106).

Bei der Rezidivoperation wird eine maximale Tumorreduktion angestrebt da es scheint das auch die Patientinnen mit Rezidiv von einer Tumorverkleinerung profitieren (29, 30, 45, 46, 78, 83) insbesondere wenn das Intervall über 22 Monate beträgt (30, 117), es kann gleichzeitig eine Therapiekontrolle erfolgen und ggf. tumorbedingte Komplikationen beseitigt werden.

Die Operationszeiten lagen bei der Primäroperation in den Tumorstadien FIGO I und II bei 170 Minuten und in den Tumorstadien III und IV bei 181 Minuten(Range 65 – 380 Minuten) und unterscheiden sich nur unwesentlich. Es zeigt sich hier das auch in den niedrigeren Tumorstadien mit gleicher Sorgfalt gearbeitet werden muss wie bei fortgeschrittenen Karzinomen Die

durchschnittlich in der Literatur angegebene Operationszeit (23, 34, 117) beträgt 3-5 Stunden (Range 120 – 540 Minuten) und entspricht unseren Operationszeiten. Die Rezidivoperationen hatten einen Zeitaufwand von 223 Minuten und lagen somit deutlich über den Operationszeiten der Primäroperation. Es ist also von einer technisch schwierigeren und für die Patientinnen belastenderen Operation auszugehen. Dennoch zeigen die Ergebnisse, dass bei diesen Operationen in nahezu 50 % R0- Resektionen möglich waren.

5.8.1 Darmresektionen

Der Anteil der Darmresektionen bei Primäroperationen wird in der Literatur mit 6 bis 52 % (34, 45-47, 99, 109) angegeben. In unserem Patientinnengut lag dieser Anteil mit einem Anteil von 6,7 % niedrig. Ein Grund für die geringere Rate von Darmresektionen könnte der Einsatz des CUSA-Gerätes sein mit dem durch eine selektive Präparation von Tumorabsiedlungen auf der Darmserosa eine Teilresektion des Darmes vermieden werden kann (1, 116). Anhand der geringen Fallzahl ist keine Aussage möglich und hierzu sind weitere Untersuchungen geplant im Hinblick auf die operative und postoperative Morbidität.

Bei den Interventionslaparotomien liegt der Anteil bei 28 % und ist somit deutlich höher als bei der Primäroperation.

5.9 Tumorrest

Die operative Erfolgsrate beim fortgeschrittenen Ovarialcarcinom wird in der Literatur mit 40 – 80 % beschrieben (5, 12, 34, 41-44). Viele Untersucher fanden eine Prognoseverbesserung bei optimaler Tumorreduktion beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom (2, 37, 41-43, 82, 83). Andere Untersuchungen ergaben nur eine geringe Prognoseverbesserung der Erkrankung (44). Ein Grund dafür könnte die unterschiedliche Definition eines optimal entfernten Tumors sein. Baker et al. (2) haben in einer prospektiven Untersuchung eine deutliche Prognoseverbesserung bei Patientinnen mit einem Tumordebulking unter 2 cm gesehen. Auch unsere Untersuchung zeigt eine deutliche Korrelation zwischen Tumorrest und Gesamtüberleben bei der Primäroperation.

Wir haben die Einteilung des Tumorrestes in makroskopisch tumorfrei und Tumorrest unter und über 2 cm des Einzelherdes, die die gebräuchlichste Aufteilung in der Literatur ist. (2, 38)

Bei der Primäroperation in den FIGO-Stadien I und II war bei nahezu allen von den 37 Patientinnen eine vollständige Tumorresektion möglich. Die zwei Patientinnen mit einem Tumorrest unter 2 cm waren im Tumorstadium IIc.

In den FIGO-Stadien III und IV gelang bei unseren 54 Patientinnen in 15 Fällen (27,8 %) eine makroskopische Tumorfreiheit, in 17 Fällen (31,5 %) eine Tumerverkleinerung unter 2 cm und bei 22 Patientinnen (40,7 %) musste ein Tumorrest über 2 cm zurückgelassen werden. Es war somit bei 59 % unserer Patientinnen in den fortgeschrittenen Stadien ein optimales Tumordebulking möglich.

Verglichen mit den Angaben in der Literatur (3, 38) wird am häufigsten unterschieden in unter und über 2 cm. Metaanalysen (34, 44) zeigen bei 42 % eine optimale chirurgische Therapie unter 2 cm und bei 58 % ein suboptimales Debulking mit einem Tumorrest über 2 cm.

Über alle Stadien war es also bei unseren 92 Patientinnen bei 75 % ein gutes operatives Ergebnis mit einem Tumorrest unter 2 cm zu erreichen und selbst in den fortgeschrittenen Stadien wird noch ein optimales Debulking unter 2 cm bei 59.3 % erreicht.

Das Ausmaß der des residualen Tumorrestes ist ein wesentlicher unabhängiger Prognosefaktor und hat einen Effekt auf das mediane Überleben (37, 41-43, 84). Dieser ist geringer als die Wahl der Chemotherapie, wo es eine deutliche Verbesserung nach dem Einsatz von platinhaltigen Chemotherapien gegeben hat (44), es zeigt jedoch dass hiermit optimale Voraussetzungen für die anschließende Chemotherapie geschaffen werden können.

5.10 Operative Komplikationen

5.10.1 Operative Komplikationen bei der Primäroperation

Wir hatten bei 5,4 % der Patientinnen intraoperative Komplikationen, hierzu gehörten die typischen operativen Probleme Blasen- Darm- Urether- und Gefäßverletzungen, alle in den fortgeschrittenen Tumorstadien. Die Komplikationsrate ist somit gering (11, 23, 34, 47).

Ein transfusionspflichtiger Blutverlust war bei 39,1 % der Patientinnen aufgetreten. 25 % der Patientinnen in den Tumorstadien FIGO I und II und 50 % der Patientinnen in den fortgeschrittenen Tumorstadien. Der intraoperative Blutverlust war somit ebenfalls gering und abhängig vom Tumorstadium. Die Angaben in der Literatur beschreiben ein durchschnittlichen Blutverlust bei optimaler Chirurgie von 1,1 Litern und ein Durchschnitt von 500-1500 ml (23, 34) im fortgeschrittenem Tumorstadium (34).

5.10.2 Operative Komplikationen bei der 1. Interventionslaparotomie

Die Komplikationen bei der Interventionslaparotomie umfassten ebenfalls Darm-, Blasen-, Gefäßverletzungen und lag bei 20 % und somit deutlich höher als bei der Primäroperation, es konnten aber alle Verletzungen primär versorgt werden. Keine Patientin verstarb operationsbedingt.

5.11 Postoperative Komplikationen

Postoperative Komplikationen traten bei der Primäroperation in 27 Fällen auf, wobei Mehrfachnennungen möglich waren und nicht die Patientinnenanzahl erfasst wurde und nicht in leichtere und schwere Morbiditäten unterteilt wur-

de. Auch diese Rate ist gering bezogen auf die Schwere des Eingriffs und es war nur zweimal eine Relaparotomie notwendig (2,2 %) (11, 23, 34, 47). Bei der Interventionslaparotomie lagen in 18 Fällen postoperative Komplikationen vor. Bei 3 Patientinnen wurde eine Relaparotomie notwendig (6 %). Die bei der schlechten Prognose des Ovarialcarcinoms neben der Besserung des Krankheitsbildes auch im Vordergrund stehende Frage nach der Lebensqualität kann bei dem guten Verlauf des überwiegenden Anteils der Patientinnen und der geringen Komplikationsrate kein Argument gegen eine möglichst ausgedehnte Tumoresektion sein. Die geringe Rate an intra- und postoperativen Komplikationen spricht für das erweiterte operative Vorgehen, das nicht nur zur Verbesserung der Überlebensrate führt sondern auch zur erneuten Remission führte. Entscheidend für die Lebensqualität ist die zumeist kontinenzerhaltende Darmoperation

5.12 Zytostatische Behandlung

Das Konzept einer platinhaltigen Chemotherapie in Kombination mit Cyclophosphamid war bis Mitte der neunziger Jahre Standard (20, 23, 26, 72, 80) und dann erst wurde das Paclitaxel in Kombination mit Cisplatin in die First Line Therapie eingeführt (72). Vor der GOG 111 Untersuchung, die eine Überlegenheit der Paclitaxel und Cisplatin Therapie war unsere Überlegung aufgrund der Rezidivhäufigkeit das Paclitaxel als potentes Second Line Therapeutikum (73, 80) zu verwenden.

In unserem Kollektiv erhielten 91 % der Patientinnen eine Platinhaltige Chemotherapie, davon 14 % eine Carboplatinmonotherapie und die restlichen Patientinnen Kombinationstherapien von Cisplatin/ Carboplatin mit Epirubicin und / oder Cyclophosphamid.

Die Komplikationsrate mit 27 % ist niedrig (20, 23, 111, 112).

In der Second Line Therapie erhielten 48 % eine Paclitaxelmonotherapie und 30 % eine platinhaltige Mehrfach oder Monotherapie je nach Substanzen der Vortherapie und Dauer der Remission.

5.13 Ergebnisse

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen das in den fortgeschrittenen Tumorstadien ein Gesamtüberleben von 21 Monaten erzielt werden konnte mit einer 5 Jahresüberlebensrate von 15 %. Dies ist etwas schlechter als die Literaturangaben (34, 72, 74) mit einem Durchschnitt von 24 – 30 Monaten allerdings bei einem Anteil von 31 % der Patientinnen im FIGO – Stadium IV. In der Metaanalyse von Hunter (44) variiert der Anteil der FIGO IV Karzinome in den Arbeiten zwischen 6 und 33 % mit einem Durchschnitt von 23 %. Der Vergleich mit den Studien von Patientinnen mit gleich hohem Anteil FIGO IV Patientinnen (26-35%) zeigen diese 7 Arbeiten im gleichen Untersuchungszeitraum ein medianes Gesamtüberleben zwischen 14 und 28 Monaten haben. Der Gesamtanteil der Karzinome im Stadium IV des Kollektives war 18 %. Die Angaben von behandelten Patientinnen liegt über den Angaben in der Li-

teratur, die von 12 – 16 % variieren (7, 18, 44, 63). Im Tumorstadium III ist das mediane Überleben 28 Monate (22,3 % 5 Jahresüberlebensrate). Dieses liegt über vielen im Schrifttum genannten Arbeiten. (7, 18, 44, 63). Im Stadium IV hatten unsere Patientinnen ein medianes Überleben von 14 Monaten, keine Patientin lebte länger als 5 Jahre. Dieses Überleben entspricht den Angaben in der Literatur die von 7,5 – 23 Monaten (7, 18, 44rge)

In der GOG 111 Studie (72) wird ein Gesamtüberleben von 24 Monaten bei einer Kombinationstherapie von Cisplatin und Cyclophosphamid an gegeben, eine kanadische Intergroupstudie ergab ein Überleben von 25 Monaten (24). Übersichten über platinhaltige Studien in der First-Line Therapie ergaben Überlebenszeiten von 13-39 Monaten mit einem Durchschnitt von 23 Monaten. Somit liegen die Therapieergebnisse im Bereich der meisten Studien, in denen eine platinhaltige First-Line Therapie zur Anwendung kam. Die Behandlungsergebnisse sind jedoch deutlich schlechter als die Behandlungsergebnisse der Studien mit Paclitaxel und Cisplatin in der First-Line Therapie, die ein medianes Überleben von 38 Monaten erreichte. (72).

Auf der Basis dieser Ergebnisse wurde das Chemotherapieregime seit 1994 umgestellt auf eine First-Line Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel. Das Überleben in Abhängigkeit vom Tumorrest in den fortgeschrittenen Tumorstadien zeigt in unserm Kollektiv eine deutliche Korrelation.

Bei optimal operierten Patientinnen (29 %) hatten wir ein medianes Überleben von 33 Monaten und eine 5 Jahresüberlebensrate von 35,7 %. Bei einem Tumorrest unter 2 cm (33 %) war das mediane Überleben 18 Monaten und die 5 Jahresüberlebensrate 11,7 %.

Bei einem Tumorrest über 2 cm (38 %) war das mediane Überleben 14 Monate und eine 5 Jahresüberlebensrate von 6,7 %.

Insgesamt zeigen die vorliegenden Zahlen ein gutes therapeutisches Ergebnis in der Zeit vor Einsatz von Taxol in der First-Line Therapie in Anbetracht des behandelten Patientinnenkollektives. Zur Behandlung kamen Patientinnen mit besonders ungünstigen Prognosekriterien sowohl im Hinblick auf das Alter als auch den hohen Anteil der Patientinnen im FIGO Stadium IV und von undifferenzierten Karzinomen. Dies mag charakteristisch für eine onkologische Schwerpunktlinik sein. Hierfür spricht der hohe Prozentsatz von Interventionslaparotomien.

Wir haben ein günstiges zytoreduktives Ergebnis mit einem geringen Anteil an Darmresektionen unter dem Einsatz des CUSA-Gerätes erreicht.

Abschließend haben wir anhand der Zahlen von McGuire unser Chemotherapiekonzept auf Carboplatin und Paclitaxel umgestellt, da die Ergebnisse in der Literatur deutlich besser waren und auch besser sind als unsere ermittelten Ergebnisse.

Interessant wäre jetzt eine Aufarbeitung der Patientinnen ab 1995 mit dem neuen Chemotherapieregime um die Unterschiedlichkeit der Ergebnisse im gleichen Kollektiv bei weiterhin einheitlichem Management zu untersuchen um den Überlebenseffekt des neuen Chemotherapiekonzeptes vergleichen zu können.

5.14 Zusammenfassung

Unter den Tumoren des weiblichen Genitales hat das Ovarialkarzinom die schlechteste Prognose. Die Möglichkeiten der Früherkennung und apparativen Diagnostik sind sehr eingeschränkt so dass 75 % der Erkrankungen erst in den fortgeschrittenen FIGO-Stadien II, III und IV diagnostiziert werden. Es ist daher wichtig dass diese Frauen in spezialisierten Zentren durch onkologisch erfahrenen Gynäkologen behandelt werden. In unserer Klinik wurden in einem 5-Jahreszeitraum 118 Patientinnen zum Teil mehrmals sowohl operativ als auch chemotherapeutisch behandelt.

Die Anzahl der Patientinnen die einheitlich behandelt wurde ist somit ausreichend groß um Aussagen über das operative und chemotherapeutische Vorgehen treffen zu können.

Die Ergebnisse zeigen das trotz ständiger Suche nach neuen Prognosefaktoren die bekannten Faktoren wie das Grading und der belassenen Tumorrest für das Überleben entscheidend sind.

Der Tumormarker CA 125 liefert in dem Fall wenn er von den Tumorzellen expremiert wird ein gutes diagnostisches Instrument um das Ergebnis der Therapie und den Verlauf der Erkrankung zu kontrollieren.

Die präoperative Diagnostik zeigte dass insbesondere über die sichere Dignität und das Ausmaß des Tumorbefalls keine sicheren Aussagen getroffen werden kann und eine optimale Vorbereitung der Patientinnen in jedem Verdachtsfall unerlässlich ist.

In dieser Arbeit wurde ein Patientengut untersucht die in der First-Line Therapie eine platinhaltige Chemotherapie und in der Second-Line Therapie eine Taxol Therapie nach einer möglichst maximalen tumorreduktiven Chirurgie erhielten.

Die operativen Ergebnisse zeigen dass auch in fortgeschrittenen Tumorstadien bei vielen Patientinnen eine nahezu vollständige Tumorreduktion unter vertretbarer Morbidität möglich ist. Es ist uns unter Einsatz des CUSA-Gerätes gelungen eine geringe Quote an Darmresektionen zu erreichen so dass die notwendige Chemotherapie bei geringen postoperativen Komplikationen baldmöglichst begonnen werden konnte. Auch bei Frauen mit einem Rezidivtumor war durch die erneuten Operationen bei ca. der Hälfte der Patientinnen eine neuerliche Tumorfreiheit zu erzielen. Auch wenn diese Patientinnen in der Regel jünger und waren und eine bessere Prognose hatten zeigen unsere guten Überlebensraten nach 1. Interventionslaparotomie zwei weitere Ergebnisse. Erstens ist auch beim Rezidiv die maximal reduktive Tumorchirurgie möglich und sinnvoll und das Chemotherapeutikum Taxol hatte auch in der Second – Line Therapie gute Ansprechraten.

Vergleicht man unsere Ergebnisse jedoch mit den neueren Daten seit Mitte der neunziger Jahre in dem Taxol und Carboplatin in der First-Line Therapie eingesetzt wurden können wir die verbesserten Überlebensraten nicht erreichen und haben aufgrund der vorliegenden Daten unser chemotherapeutisches Vorgehen seit 1994 umgestellt. Es scheint aufgrund dieser Daten eine erneute Diskussion um eine alleinige platinhaltige First-Line Therapie nicht sinnvoll.

Wir denken das aufgrund unserer Ergebnisse bei der großen Anzahl der Patientinnen die unter gleichen Voraussetzungen behandelt wurden und der damit verbundenen Erfahrung es wichtig ist einen Vergleich zu unseren Patientinnen die nach Einführung des Taxol in die First-Line Therapie zu haben. Wir haben daher eine weitere Arbeit über einen gleichen Zeitraum mit Patientinnen unserer Klinik geplant und können dann sicher noch exaktere Aussagen über die Wertigkeit des operativen Vorgehens und der First-Line Chemotherapie treffen.

Trotz des Wechsels des chemotherapeutischen Vorgehens sind die Überlebensraten dieser Erkrankung weiterhin ernüchternd und es muss weiterhin an einer verbesserten Früherkennung gearbeitet werden. Das unterschiedliche biologische Verhalten der heterogenen Gruppe der Ovarialtumore muss besser verstanden werden um eine optimale Chemotherapie im entsprechenden Stadium durchführen zu können. Die Möglichkeiten einer suffizienten Rezidivtherapie nach Einführung des Taxol und Carboplatin in die Primärtherapie müsste eindeutiger geklärt werden. Vielleicht können uns in Zukunft neue Ansätze im Bereich der molekularen Ebene innovative Diagnostiken und Therapien bringen und den Wunsch erfüllen das Ovarialkarzinom heilbar zu machen.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Adelson MD; Cytoreduction of small intestine metastases using the cavitron ultrasonic surgical aspirator, *J Gynecol Surg* 11(4) (1995), 197-200
- 2 Baker TR, Piver MS et al; Long term survival by cytoreductive surgery to less than 1 cm, induction weekly cisplatin and monthly cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamid therapy in advanced ovarian adenocarcinoma, *Cancer* 74 (1994), 656-663
- 3 Baltzer J, Meerpohl H G, Bahnsen J; Praxis der gynäkologischen Onkologie, Thieme Verlag, II. Auflage (2000), 220-274
- 4 Berchuck A, Schildkraut JM et al; Managing hereditary ovarian cancer risk, *Cancer* 86 (1999), 1697-1704
- 5 Bertelsen K; Tumor reductive surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study, *Gynecol. Oncol.* 38 (1990), 203-209
- 6 Bese T, Kosebay D et al; Appendectomy in the surgical staging of ovarian carcinoma, *Int J Gynaecol Obstet* 53 (1996) 249-252
- 7 Bjorge, T, Engeland A et al.; Prognosis of 2800 patients with epithelial ovarian cancer diagnosed during 1975 – 94 and treated at the norwegian radium hospital, *Acta Obstet Gynecol Scand* 77 (1998) 777-781
- 8 Bollis G, Villa A, Guarnerio P et al; Survival of Women with Advanced Ovarian Cancer and Complete Response at Second-Look Laparotomy; *Cancer* 77 (1996), 128-131
- 9 Bristow AE, Lagasse LD et al; Secondary surgical cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer patients selection and review of the literature, *Cancer* 78 (1996), 2049-2062
- 10 Brun JL, Feyler A et al; Long Term results and Prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer, *Gynaecol Oncol* 78 (2000), 21-27
- 11 Burghardt E, Lahousen M et al.; Die operative Behandlung des Ovarialcarcinoms, *Frauenheilk.* 50 (1990), 670-677
- 12 Burghardt E, Lahousen M, Stettner E, Petru E; Epithelial ovarian cancer: Results, Surgical gynaecologic oncology, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 13 Burghardt E, Pickel H, Lahousen M et al; Pelvic lymphadenectomy in operative treatment of ovarian cancer. *Am J Obstet. Gynecol.* 155 (1986), 315-319
- 14 Burghardt E; Epithelial ovarian cancer: Surgical treatment, Surgical gynaecologic oncology, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 15 Chi DS, Liao JB et al; Identification of prognostic factors in advanced epithelial ovarian carcinoma, *Gynecol Oncol* 82 (2001), 532-537
- 16 Clarke-Pearson D, Bandy L, Dudzinski M et al.; Computed tomography in evaluation of patients with ovarian carcinoma in complete clinical response. Correlation with surgical pathologic findings, *J. Am. Med. Assoc.* 255(1986) , 627-630
- 17 Cohen TJ, Jennings TS; Screening for ovarian cancer, the role of non invasive imaging technics, *Am J Obstet Gynaecol.* 170 (1994), 1088-

1094

- 18 Curtin JP, Rizwan M et al.; Stage IV Ovarian cancer: Impact of surgical debulking, *Gynecol. Oncol.* 64 (1997), 9- 12
- 19 Del Campo JM, Felip, E et al; Long-Term Survival in advanced ovarian cancer after cytoreduction and chemotherapy treatment, *Gynecol. Oncol.* 53 (1994), 27-32
- 20 Deppe G, Baumann P; Stand der Chemotherapie maligner Tumore des Ovars in den USA, *Frauenarzt* 42 (2001)
- 21 DePriest PD, van Nagell et al; Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecol. Oncol.* 51 (1993), 205-209
- 22 Diergarten K, Dreps A; Taxol: A new anti-neoplastic agent, *Onkologie* 16 (1993), 329-337
- 23 Dietl J; Übersicht: Aktuelle Aspekte des Ovarialcarcinoms, *GebFra* 56 (1996), 331-344
- 24 Du Bois A, Lück HJ et al; 2nd-line-Chemotherapie nach Platin- oder Platin-Paclitaxel-haltiger Primärtherapie beim Ovarialkarzinom: eine systematische Übersicht der publizierten Daten bis 1998, *GebFra* 30 (2000), 41-58
- 25 Dubois A, Lück AJ et al; Anthracycline in der Therapie des Ovarialkarzinoms: Eine systematische Übersicht zur Primär- und Second-Line Therapie, *Zbl Gynäkol.* 122 (2000), 255-267
- 26 DuBois A, Lück HJ, Bauknecht T; First-line chemotherapy in advanced ovarian cancer: state of the art and future aspects; *Onkologie* 22 (1999), 269-280
- 27 Dubois AW, Lück HJ et al; First line chemotherapy with Epirubicin, Platin-taxel and Carboplatin for advanced ovarian cancer phase I and II study of the arbeitgemeinschaft gynäkologische Onkologie, *J.Clin.Oncol.* 17 (1999), 46-51
- 28 Ehrlich CE, Einhorn L et al; Treatment of advanced epithelial ovarian cancer using Cisplatin, Adriamycin and Cytosan, *The Indiana University Experience, ClinObstat.Gynacol.* 10 (1983), 325-335
- 29 Eisenkop SM, Friedman RL et al; Secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer in prospective study, *Cancer* 76 (1995), 1606-1614
- 30 Eisenkop SM, Friedman RL et al; The role of secondary cytoreductive surgery in the treatment of patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma, *Cancer* 88 (2000), 144-153
- 31 Fox H; Epithelial ovarian cancer: Aetiology, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 32 Fox H; Epithelial ovarian cancer: Histopathology, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 33 Gadducci A, Bruzzzone M, Carnino F; Twelve Year follow-up of a randomized trial comparing cisplatin and cyclophosphamide with cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in patients with advanced ovarian cancer, *Int J Gynecol Cancer* 6 (1996), 286-290
- 34 Gershenson DM, McGuire WP; Ovarian cancer: controversies in management, *Churchill Livingstone* 1998
- 35 Goff BA, Mandel L et al; Ovarian cancer diagnosis, *Cancer* 89 (2000),

2068-2075

- 36 Green A, Purdie D et al; Cigarette smoking and risk of epithelial ovarian cancer; *Cancer Causes Control* 2001 Oct, 12(8), 713-719
- 37 Griffiths CT, Parker LM et al; The effect of residual mass size on response to chemotherapy after surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: long term results, *Int J Gynecol Cancer* 12 (2002), 323-331
- 38 Hacker NF, Berek, JS; Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer, *Stat.Gynacol* 61 (1983), 413-420
- 39 Hacker NF; Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced epithelial ovarian cancer – therapeutic advance or surgical folly ?, *Gynecol. Oncol.* 56 (1995), 325
- 40 Hirsch A, Käser O, Ikle FA; *Atlas der gynäkologischen Operationen einschließlich urologischer, proktologischer und plastischer Eingriffe*, 5. neu überarbeitete Auflage, Thieme Stuttgart 1995
- 41 Hoskins PJ, Bundy EN et al; The influence of cytoreductive surgery on recurrence free interval and survival in small volume stage III epithelial ovarian cancer: A gynaecology oncology group study, *Gynaecol Oncol.* 47 (1992), 159-166
- 42 Hoskins WJ, McGuire WP et al; The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma, *Am J Obstet Gynecol* 170 (1994), 974-980
- 43 Hoskins WJ; Epithelial ovarian cancer: Principals of primary surgery, *Gyneacol Oncol.* 55 (1994), 91-96
- 44 Hunter WR, Neal DE et al; Meta-analysis of surgery in advanced ovarian carcinoma: Is maximum cytoreductive surgery an independent determinant of prognosis ?, *AmJObstetGynecol.* 166 (1992), 504-511
- 45 Jänecke F, Hölscher M et al; Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer, *Cancer* 70 (1992), 2129-2136
- 46 Jänicke F, Schattenmann G et al; Sekundäre Debulking-Operation beim Ovarialcarcinom, *Chirurg* 65 (1994), 10-17
- 47 Jänicke F; Das fortgeschrittene Ovarialkarzinom, *Entwickelungen der operativen und systemischen Therapie*, *Deutsches Ärzteblatt* 96 Heft 5 (1999), 231-238
- 48 Kaplan EL, Meier P; Nonparametric estimation from incomplete observations, *J AM Stat Assoc* 53 (1958), 457-481
- 49 Kapnick SJ, Griffith CT et al; Occult pleural involvement in stage III ovarian carcinoma, *Roll of diaphragma resection*, *Gynecol. Oncol.* 39 (1990), 135-138
- 50 Kawamoto S, Urban BA et al; CT of epithelial ovarian cancer, *Radio-graphics* 19, (1999), 85-102
- 51 Kerr-Wilson R, Singleton H, Orr J et al; The use of US and CT scanning in the management of gynecologic cancer patients, *Gynecol. Oncol.* 18 (1984), 54-61
- 52 Kikkawa F, Kawai M et al; Mucinous carcinoma of the ovary. Clinicopathologic analysis, *Oncology* 53 (1996), 303-307
- 53 Kindermann G, Maaßen V et al; Laparoscopic preliminary surgery of

- ovarian malignancies experiences from 127 german gynaecologic clinics, *GebFra* 55 (1995), 687-694
- 54 Krauß T, Osmer R et al.; Die Bedeutung des Lymphknotenstatus für das Überleben von Patientinnen mit Ovarialkarzinom im klinischen Stadium III, *GebFra* 56(1996), 1-5
- 55 Kuhn W, Florack G et al; Influence of upper abdominal surgery and perioperative morbidity and mortality in patients with advanced ovarian cancer FIGO III and FIGO IV, *Gynecol Can* 8 (1988), 56-63
- 56 Kuhn W, Jänicke F et al; Entwicklungen in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialcarzinoms FIGO III, *GebFra* 53 (1993), 293-302
- 57 Kuhn W, Malfeldt D et al; Disease adapted relaps therapy for ovarian cancer: Results of a prospective study, *Int J Oncol* 13 (1998), 57-63
- 58 Kühn W, Pickartz A; Klinische Pathologie des weiblichen Genitale, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2001
- 59 Kuhn W; Manual Tumorzentrum München, Empfehlung zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumore, 6. Auflage 2001, Zuckschwerdt Verlag München, Bern, Wien, New York 2001
- 60 Lauritzen C, Anthuber C; Die ältere Frau in der gynäkologischen Praxis: Prävention, Therapie, Beratung, Thieme Verlag 1997
- 61 Le W, Krepart GV et al; Debulking Surgery improve survival in biologically aggressive ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 67 (1997), 208-214
- 62 Leminen A, , Lagasse LD; Spread of ovarian cancer after laparoscopic surgery, Report of 8 cases, *Gynaecol Oncol.* 75 (1999), 387-390
- 63 Liu PC, Benjamin I et al; Effect of surgical debulking on survival in stage IV ovarian cancer, *Gynaecol Oncol.* 64 (1997), 4-8
- 64 Löseke A, Poleska W, Baltzer J; Seltene Komplikationen nach erweiterter Tumorchirurgie beim Ovarialkarzinom: Chylaskos und Postsplenektomie-Sepsis, *GebFra*
- 65 Lynn A, Gloeckler R; Ovarian Cancer: Survival and Treatment differences by age, *Cancer Supplement* 71, No2, (1993), 524-529
- 66 Makar A, Baekelandt M et al; The prognostic significance of residual disease, FIGO Substage, Tumor histology and grade in patients with FIGO III ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 56 (1995), 175-180
- 67 Mann W, Pastner E, Cohen A et al; preoperative serum CA 125 Level in patients with surgical stage I invasive ovarian adenocarcinoma, *J int cancer Inst* 80 (1998), 208-209
- 69 Marcinek T; Thurnher US; Epithelial ovarian cancer: Magnetic resonance image, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 70 Markmann M, Hoskins WJ, *Cancer of the Ovary*, Ravenpress New York 1993
- 71 Mayr E; Epithelial ovarian cancer: Computertomography, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 72 McGuire WP, Hoskins WJ, Brady M et al; Cyclophosphamid and Cisplatin compared with Paclitaxel and Cisplatin in patients with stage III and IV ovarian cancer, *N Engl J Med* 334 (1996), 1-6
- 73 Meden H, Rath W, Kuhn W; Taxol ein neues Zytostatikum zur Therapie des Ovarial- und Mammacarcinoms, *GebFra* 54 (1994), 57-63

- 74 Meden H; Ovarialkarzinom Aktuelle Aspekte zur Diagnostik und Therapie in Klinik und Praxis, 1. Auflage, de Gruyter Verlag Berlin New York 1996
- 75 Meerpohl A G, Sauerbrei W et al; Randomised study comparing Carboplatin/ Cyclophosphamid and Cisplatin/ Cyclophosphamid as first line treatment in patients with stage III/ IV epithelial ovarian cancer and small volume disease, Gynecol.Oncol. 66 (1997), 75-84
- 76 Meerpohl H-G, Pfleiderer A, Profus C; Das Ovarialcarcinom 1Tumoriologie, Screening Staging 2 Therapie, Springer Verlag 1993
- 77 Megibow A, Bosniak M, Ho A. et al (1988); Accuracy of CT in detection of persistent or recurrent ovarian carcinoma: Correlation with second-look laparotomy, Radiology 166 (1988), 341-345
- 78 Meier W, Römisch M, Hepp A; Stellenwert der Rezidivchirurgie in der Behandlung des Ovarialkarzinoms, GebFra 53 (1993), 30-34
- 79 Menon U, Talaat A et al; Performance of ultrasound as a second line test to serum CA 125 in ovarian cancer screening, BJOG 107 (2000), 165-169
- 80 Möbius V, Volm T, Kreienberg R; Welche Aussichten ergeben sich durch neuere Chemotherapien beim Ovarialcarcinom, Der Gynäkologe 30 (1997); 108-117
- 81 Morrow CP; An opinion in support of second look surgery in ovarian cancer, Gynaecol Oncol 79 (2000), 341-343
- 82 Munkarah A, Levenback C et al; Secondary cytoreductive surgery for localized intra-abdominal recurrences in epithelial ovarian cancer, Gynecol. Oncol. 81 (2001), 237-241
- 83 Munkarah AR, Hallum AV et al; Prognostic significance of residual disease in patients with stage IV epithelial ovarian cancer, Gynecol Oncol 64, (1997), 13-17
- 84 Naik R, Nordin A et al; Complete Cytoreduction: is epithelial ovarian cancer confined to the pelvis biologically different from bulky abdominal disease ?, Gynecol Oncol 78 (2000), 176-180
- 85 Narod S, Risch H, Moslehi R et al; Oral Contraceptives and the Risk of Hereditary Ovarian Cancer, N Engl J Med (1998); 339:424-428
- 86 Nicklin J, Copeland L, O'Toole R et al; Splenectomy as part of cytoreductive surgery for ovarian carcinoma. Gynecol. Oncol. 58 (1995) 244-247
- 87 Omura G, Blessing JA et al; Randomised trial of Cyclophosphamid and Doxorubicin with or without Cisplatin in advanced ovarian carcinoma, Cancer 57 (1986), 1725-1730
- 88 Omura G, Brady M, Homesley H et al; Long-term follow-up and prognostic factor analysis in advanced ovarian carcinoma: the Gynecology Oncology Group experience, J Clin. Oncol. 9 (1991), 1138-1150
- 89 Omura G, Brady M; Metaanalysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma, Obstet. Gynecol., 81 (1993), 641-642
- 90 Omura GA, Gundi BN et al; Randomised trial of Cyclophosphamid and Cisplatin with or without Doxorubicin in ovarian carcinoma, J.Clin.Oncol. 7 (1989), 457-465

- 91 Osmos R, Osmos M, Von Maydell B et al; Preoperative evaluation of ovarian tumors in premenopause by transvaginal sonography, *Obstet Gynecol* 175 (1996), 428-434
- 92 Ozols RF, Schwartz TE Eifel EJ; Ovarian cancer fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma, De Vita VT, Heliman S, Rosenberg SA, *Cancer – Principles and practice of oncology*, 2. edition, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York 1991
- 93 Parazzini F, Chatenoud L et al; Population attributable risk for ovarian cancer, *Eur J Cancer* 36 (2000), 520-524
- 94 Parazzini F, Valsecchi G et al; Pelvic and paraaortic lymph nodal status in advanced ovarian cancer and survival, *Gynecol. Oncol.* 74 (1999), 7-11
- 95 Petru E, Schmähl D; Epithelial ovarian cancer: adjuvant treatment chemotherapy, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 96 Pfeleiderer A; Malignome des Ovars, *Spezielle gynäkologische Onkologie II*, Hrsg Bastert G, 3. Auflage, Urban und Schwarzenberg, München 1996
- 97 Rose PG; The cavitation ultrasonic surgical aspirator for cytoreduction in advanced ovarian cancer, *Am J Obstet gynecol* 166 (3), (1992), 843-846
- 98 Rutledge FN; Epithelial ovarian cancer: Second look laparotomy, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 99 Scarabelli C, Gallo A et al; Primary cytoreductive surgery with rectosigmoid colon resection for patients with advanced epithelial ovarian cancer, *Cancer* 88 (2000), 390-397
- 100 Scarabelli C, Gallo A, Zarrelli A et al; Systematic Pelvic and Para-aortic Lymphadenectomy during Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer: Potential Benefit on Survival. *Gynecol. Oncol.* 56 (1995) 328-337
- 101 Schramm T; Epithelial ovarian cancer: Diagnosis / Ultrasound, *Surgical gynaecologic oncology*, ED Burghardt E, Thieme Stuttgart 1993
- 102 Schwartz P, Chambers J, Makuch R; Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Ovarian Cancer, *Gynecol. Oncol.* 53 (1994), 33-37
- 103 Segna R A, Dottino E R et al; Secondary cytoreduction for ovarian cancer following Cisplatin therapy, *J.Clin.Oncol.* 11 (1993), 434-439
- 104 Seidmann JD, Russell P, Kurmann RJ; surface epithelial tumors of the ovary; ED Kurmann RJ, Blaustein's pathology of the female genital tract, 1. edition, Springer Berlin, Heidelberg, New York 2002
- 105 Serov SF, Scully RE, Sobin LH; Histological typing of ovarian tumors, *International classification of tumors*, WHO Geneva 1973
- 106 Spirtos NM, Gross GM et al; Cytoreductive surgery in advanced epithelial cancer of the ovary: the impact of aortic and pelvic lymphadenectomy, *Gynecol. Oncol.* 56(1995), 345
- 107 Stehmann F, Calkins A, Wass J et al; A comparison of findings at second-look laparotomy with preoperative computed tomography in patients with ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 29 (1988), 37-42
- 108 Suzuki M, Ohwada M et al; Radical cytoreductive surgery combined

- with platinum – carboplatin and cisplatin chemotherapy for advanced ovarian cancer, *Int. J. Gynecol. Cancer* 9 (1999), 54-60
- 109 Tamussino K F, Lim P C et al; Gastrointestinal Surgery in patients with ovarian cancer, *Gynecol. Oncol.* 80(1), (2001), 79-84
- 110 Thigpen T, Brady M, Omura G et al; Age as a Prognostic factor in ovarian carcinoma. The Gynecologic Oncology Group experience, *Cancer*, 71 (1993), 606-614
- 111 Thigpen T, Vance R, Punecky L, Khansur T; Chemotherapy in advanced ovarian carcinoma: current standards of care based on randomized trials, *Gynecol. Oncol.* (1994), 55, 97-107
- 112 Trope C, Kristensen G; Status of chemotherapy in gynaecologic cancer, *Semin Oncol.* 24 (1997), 15-22
- 113 Vaccarello L, Rubin S C et al; Cytoreductive surgery in ovarian carcinoma patients with a documented previously complete surgical response, *Gynaecol. Oncol.* 57 (1995), 61-65
- 114 Van Damm PA, Tjalma W et al; Ultraradical debulking of epithelial ovarian cancer with the ultrasonic surgical aspirator: A prospectiv randomised trial, *Obstet Gynaecol.* 174 (1996), 943-950
- 115 Van Nagell JR, De Priest ED et al; The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer, *Gynaecol Oncol.* 77 (2000), 350-356
- 116 Villena-Heinsen C, Alloussi S, Schmidt W; Bisherige Erfahrungen mit dem Ultraschalldissektor in der gynäkologischen Onkologie, *GebFra* 52 (1992), 360-366
- 117 Williams L, Brunetto L, Yordan E et al; Secondary Cytoreductive Surgery at Second-Look Laparotomy in Advanced Ovarian Cancer: A Gynecology Oncolgy Group Study, *Gynecol. Oncol.* 66 (1997), 171-178
- 118 Young RY, Clement PA, Scully RS; Ovary, Surgical pathology of the female reproductive system and peritoneum, ED Sternberg ST, Milz ST, Raven Press New York 1991
- 119 Zander J; Ovarialkarzinom, Fortschritte für das diagnostische und therapeutische Handeln, Urban & Schwarzenberg 1982
- 120 Potashnik G, Lerner-Geva L, Genkin L, Chetrit A, Lunenfeld E, Porath A.; Fertility drugs and the risk of breast and ovarian cancers: results of a long-term follow-up study, *Fertil Steril.* 1999 May;71(5):853-9
- 121 Sandercock J, Parmar MK, Torri V, Qian W.; First-line treatment for advanced ovarian cancer: paclitaxel, platinum and the evidence, *Br J Cancer.* 2002 Oct 7;87(8):815-24.

7. Anhang

7.1 Fehlende Patientinnen

1. H. U. Alter zum Zeitpunkt der Operation 63 Jahre, FIGO-Stadium Ia, R0-resektion, seröses Carcinom, G 2
2. F.I. Alter zum Zeitpunkt der Operation 80 Jahre, FIGO-Stadium IV, inoperabel, entdifferenziertes Carcinom, G 3
3. S.M. Alter zum Zeitpunkt der Operation 65 Jahre, FIGO-Stadium IIIC, inoperabel, seröses Carcinom, G 3
4. S.K. Alter zum Zeitpunkt der Operation 63 Jahre, FIGO-Stadium IIIC, R1-resektion, entdifferenziertes Carcinom, G 3
5. M.M. Alter zum Zeitpunkt der Operation 38 Jahre, FIGO-Stadium Ic; R0-resektion, seröses Carcinom, G 1
6. M.P. Alter zum Zeitpunkt der Operation 57 Jahre, FIGO-Stadium IIIC, R0-resektion, seröses Carcinom, G 3
7. P.F. Alter zum Zeitpunkt der Operation 77 Jahre, FIGO-Stadium IIIC, R2-resektion, seröses Carcinom, G 2
8. S.G. Alter zum Zeitpunkt der Operation 54 Jahre, FIGO-Stadium IIIC, R0-Resektion, seröses Carcinom, G2
9. P.E. Alter zum Zeitpunkt der Operation 60 Jahre, FIGO-Stadium IV, R1-Resektion entdifferenziertes Carcinom, G3

7.2 Abkürzungen Chemotherapeutika

PEC: Cisplatin, Epirubicin, Cyclophosphamid
PC: Cisplatin, Cyclophosphamid
EC: Epirubicin, Cyclophosphamid

7.3 Auswertungsbögen

7.3.1 Anamnese

Menopausenstatus prä- / peri- / postmenopausal

Anzahl der Schwangerschaften

Anzahl der Geburten

Datum des Erstkontaktes

Familienanamnese

- | | |
|---------------------|-----------|
| 1. Ovarialkarzinome | ja / nein |
| 2. Mammakarzinome | ja / nein |
| 3. Andere Karzinome | ja / nein |

Therapiebedürftige Begleiterkrankungen

- | | |
|--------------------------|--------------------|
| 1. Hypertonus | ja / nein |
| 2. Herzerkrankungen | ja / nein |
| 3. Diabetes mellitus | ja / nein |
| 4. Zweitkarzinom | ja / nein / Welche |
| 5. Sonstige Erkrankungen | ja / nein / Welche |

Nikotinabusus ja / nein / pro Tag

Voroperationen ja / nein

- | | |
|--|-----------|
| 1. Gynäkologische Voroperationen | ja / nein |
| 2. Chirurgisch abdominale Voroperationen | ja / nein |

Erstsymptome

- | | |
|-------------------------------|---------------------|
| 1. Schmerzen | ja / nein |
| 2. Blutungen | ja / nein |
| 3. Blähbauch | ja / nein |
| 4. Zunahme des Leibesumfanges | ja / nein |
| 5. Aszites | ja / nein |
| 6. Sonstige | ja / nein / Welche? |

Erstuntersucher

- | |
|-----------------------------------|
| 1. Gynäkologe |
| 2. Internist / Allgemeinmediziner |
| 3. Andere |

Auswärtige Untersuchungen

- | | |
|-------------------------------------|---------------------|
| 1. Vaginaler Tastbefund | ja / nein |
| 2. Ultraschall | ja / nein |
| 3. Röntgen Thorax | ja / nein |
| 4. Computertomographie des Abdomen | ja / nein |
| 5. Kernspintomographie des Abdomens | ja / nein |
| 6. Aszitespunktion | ja / nein |
| 7. Sonstige | ja / nein / Welche? |

Vorbehandlungen ja / nein

Datum der Vorbehandlung Operationstag:

1. Laparoskopie
2. Laparotomie
3. Chemotherapie

Histologische Daten

Karzinome ja / nein

1. seröse Karzinome
2. muzinöse Karzinome
3. endometrioide Karzinome
4. entdifferenzierte Karzinome
5. sonstige Karzinome / Welche?

Histologisches Grading

G 1

G 2

G 3

7.3.2 Operationen und Nachbehandlungen

Aufnahmedatum
Entlassungsdatum
Operationsdatum
Operationsdauer in Minuten

Aufnahmegrund
1. Primärtherapie
2. Rezidiv
3. Progression

Art der Operation
1. Primäroperation
2. 1. Interventionslaparotomie
3. 2. Interventionslaparotomie
4. 3. Interventionslaparotomie
5. Sonstige Operationen

Tumormarker präoperativ
1. CEA in µg/l
2. CA 125 in kU/l
Hausinterne präoperative Diagnostik

1. Tastbefund	ja / nein
2. Ultraschall	ja / nein
3. Computertomographie des Abdomens	ja / nein
4. Röntgen des Thorax	ja / nein
5. Tumormarkerbestimmung	ja / nein
6. Sonstige	ja / nein / Welche?

Tumornachweis durch apparative Diagnostik

1. Beckenwand / Douglas	ja / nein
2. Dickdarm	ja / nein
3. Dünndarm	ja / nein
4. Lymphknoten	ja / nein
5. Leber	ja / nein
6. Blase	ja / nein
7. Aszites	ja / nein
8. Lunge	ja / nein
9. Pleuraerguß	ja / nein
10. Sonstige	ja / nein / Welche?

Inoperabilität	ja / nein
1. Ausdehnung / Organbefall	ja / nein
2. Tumorbefall Mesenterialwurzel	ja / nein
3. Fernmetastasen	ja / nein
4. Sonstige	ja / nein

Operation

- | | |
|------------------------------|-----------------------------|
| 1. Adnektomie | ja / nein / bereits erfolgt |
| a. einseitig | |
| b. beidseitig | |
| 2. Hysterektomie | ja / nein / bereits erfolgt |
| 3. Omentektomie | ja / nein / bereits erfolgt |
| 4. Lymphonodektomie | ja / nein / bereits erfolgt |
| a. pelvine | ja / nein / bereits erfolgt |
| b. paraaortale | ja / nein / bereits erfolgt |
| 5. Appendektomie | ja / nein / bereits erfolgt |
| 6. Dickdarmresektion | ja / nein / bereits erfolgt |
| a. End-zu-End-Anastomose | ja / nein |
| b. Anus praeter | ja / nein |
| 7. Dünndarmresektion | ja / nein / bereits erfolgt |
| a. End-zu-End-Anastomose | ja / nein |
| b. Anus praeter | ja / nein |
| 8. Novantroninstillation | ja / nein |
| 9. Blasen- / Ureterresektion | ja / nein |
| 10. Sonstiges | ja / nein / Was? |

Intraoperative und histologische Diagnostik Tumorbefall ja / nein

- | | |
|-------------------------|---------------|
| 1. Beckenwand / Douglas | ja / nein |
| 2. Dickdarm | ja / nein |
| 3. Dünndarm | ja / nein |
| 4. Lymphknoten | ja / nein |
| 5. Leber | ja / nein |
| 6. Blase | ja / nein |
| 7. Omentum majus | ja / nein |
| 8. Mesenterialwurzel | ja / nein |
| 9. Zwerchfell | ja / nein |
| 10. Gefäße | ja / nein |
| 11. Aszites | ja / nein |
| Maligne Zellen | ja / nein |
| 12. Kolonrinnenabstrich | ja / nein |
| Maligne Zellen | ja / nein |
| 13. Appendix | ja / nein |
| 14. Sonstige | ja / nein / |
| | Lokalisation? |

Tumorrest ja / nein

1. unter 2 cm
2. über 2 cm

Tumorrestlokalisation

- | | |
|-------------------------|-----------|
| 1. Beckenwand / Douglas | ja / nein |
| 2. Dickdarm | ja / nein |
| 3. Dünndarm | ja / nein |
| 4. Lymphknoten | ja / nein |

- | | |
|---------------------------|----------------------|
| 5. Leber | ja / nein |
| 6. Blase | ja / nein |
| 7. Omentum majus | ja / nein |
| 8. Mesenterialwurzel | ja / nein |
| 9. Zwerchfell | ja / nein |
| 10. Gefäße | ja / nein |
| 11. Sonstige Lokalisation | ja / nein / Welche ? |

Lymphknotenentfernung ja / nein

1. pelvine Lymphknoten (Anzahl) entfernt / davon mit Tumorbefall
2. paraaortale Lymphknoten (Anzahl) entfernt / davon mit Tumorbefall

Tumorstadium

1. FIGO-Klassifikation
2. TNM-Klassifikation

Hormonrezeptorbestimmung ja / nein

1. Östrogenrezeptoren negativ / positiv
2. Gestagenrezeptoren negativ / positiv

Intraoperative Komplikationen ja / nein

1. Blutung ja / nein
2. Gabe Blutkonserven ja / nein / Anzahl:
3. Darmverletzungen ja / nein
4. Blasenverletzungen ja / nein
5. Ureterverletzungen ja / nein
6. Gefäßverletzungen ja / nein
7. Sonstige Komplikationen ja / nein / Welche?

Postoperative Komplikationen

1. Blutung ja / nein
2. Gabe Blutkonserven ja / nein / Anzahl:
3. Wundheilungsstörungen ja / nein
4. Fistel ja / nein / Lokalisation?
5. Peritonitis ja / nein
6. Ileus ja / nein
7. Thrombose ja / nein
8. Fieber > 38°C > 3 Tage ja / nein
9. Reoperation notwendig ja / nein / Ursache?
10. Sonstige Komplikationen ja / nein / Welche?

Nachbehandlung ja / nein

1. Nicht notwendig ja / nein
2. Prognose infaust ja / nein
3. Sonstige Gründe ja / nein

Chemotherapie ja / nein

Datum erster Therapietag:

Art der Chemotherapie

1. PEC
2. PC
3. Carboplatin
4. EC
5. Taxol
6. Holoxan / Vepesid
7. Treosulfan
8. Gemcitabin
9. Methylprogesteronacetat
10. Sonstige Art

Anzahl der Zyklen:

Komplikationen Chemotherapie ja / nein

1. Leukopenie (<2000/nl) ja / nein
2. Thrombopenie (<50.000/nl) ja / nein
3. Anämie(< 10 g/dl) ja / nein
4. Nephrotoxisch ja / nein
5. Neurotoxisch ja / nein
6. Sonstige Komplikation ja / nein

Abbruch Chemotherapie ja / nein

1. Tumorprogression ja / nein
2. Compliance ja / nein
3. Labor / klinische Befunde ja / nein

Strahlentherapie ja / nein / Art:

Staginguntersuchung ja / nein

Datum der Staginguntersuchung:

1. Tastbefund ja / nein
Ohne Befund / Metastasenverdacht
2. Abdomensonographie ja / nein
Ohne Befund / Metastasenverdacht
3. Thoraxröntgen ja / nein
Ohne Befund / Metastasenverdacht
4. Computertomographie des Abdomens ja / nein
Ohne Befund / Metastasenverdacht
5. Kernspintomographie des Abdomens ja / nein
Ohne Befund / Metastasenverdacht
6. Sonstige Untersuchung ja / nein / Art:
Ohne Befund / Metastasenverdacht

Tumormarkerbestimmung nach Chemotherapie ja / nein

1. CEA: µg/l
2. CA 125 kU/l

Progression	ja / nein
1. Oberbauch	ja / nein
2. Mittelbauch	ja / nein
3. Unterbauch	ja / nein

Fernmetastasen	ja / nein
1. Leber	ja / nein
2. Lunge	ja / nein
3. Aszites	ja / nein
4. Pleuraerguß	ja / nein
5. Sonstige Fernmetastasen	ja / nein

Therapieergebnis

1. No evidence of disease
2. Partialremission
3. Progression

Patientenbefinden

1. Wohlbefinden
2. gering eingeschränkt
3. stark eingeschränkt
4. bettlägerig

7.3.3 Bogen Verlaufsbeobachtung)

Nachuntersuchung ja / nein

Datum der letzten Nachuntersuchung:

Rezidivverdacht

ja / nein

1. Aszites

ja / nein

2. Rezidiv kleines Becken

ja / nein

3. Intraabdominale Tumoren ohne Beteiligung kleines Becken

ja / nein

4. Fernmetastasen

ja / nein

a. Lunge

ja / nein

b. Leber

ja / nein

c. Sonstige

ja / nein

Lokalisation:

Nachweis durch

1. Ultraschall

ja / nein

2. Röntgen

ja / nein

3. Computertomographie

ja / nein

4. Kernspintomographie

ja / nein

5. Aszitespunktion mit Zytologiegewinnung

Behandlung in anderen Krankenhäusern ja / nein / Abteilung

Patientin verstorben ja / nein

Todestag:

Todesursache

1. Am Ovarialkarzinom verstorben

ja / nein

2. Andere Ursache

ja / nein

7.4 Lebenslauf

Am 23.06.1963 wurde ich als zweites von drei Kindern des Arztes, Dr. med. Ehsan Koudsi und dessen Ehefrau Lieselotte, geborene Puhl, in Berlin geboren.

Am 05.06.1984 erlangte ich die Hochschulreife am Geschwister - Scholl Gymnasium in Velbert.

Meinen Grundwehrdienst von 18 Monaten absolvierte ich als Sanitäter der Luftwaffe in Würzburg, Goslar und Rheine.

Ich bin seit dem 01.12.2000 mit meiner Frau Gabriele verheiratet und wir haben 2 Kinder.

Die ärztliche Vorprüfung legte ich am 15.03.1988 in Göttingen ab.
Nach Studiensemester in Gießen und in Kapstadt / Südafrika schloss ich das Medizinstudium mit dem Staatsexamen am 10.11.92 in Göttingen ab.

Zur Festlegung meiner Interessenschwerpunkte war ich vom 01.01.1993 - 30.06.1994 als Arzt im Praktikum in der Neurochirurgischen Klinik des Alfried-Krupp Krankenhauses in Essen bei Herrn Prof. Dr. med. Mücke tätig.

Meine gynäkologische Facharztausbildung begann ich am 01.09.1994 in der Frauenklinik des Klinikums Krefeld bei Herrn Prof. Dr. med. Baltzer und schloss diese am 31.08.2000 ab und seit dem 01.01.02 bin ich in der Position eines Oberarztes tätig.

7.5 Danksagung

Ich möchte mich hiermit herzlich bei allen bedanken durch deren Unterstützung und Geduld diese Dissertation möglich gemacht wurde.

Dies sind in erster Linie

mein Chef Herr Professor Dr. med J. Baltzer für die Begleitung der Arbeit und dem damit verbundenen zusätzlichen Arbeitsaufwand in Form von Anregungen, Korrekturen und Verbesserungsvorschläge

Frau Dr. Sauerland vom biomedizinischen Institut der Universität Münster die mich bei der statistischen Auswertung unterstützt hat

meine Frau Gabi die mir den Rücken für die zusätzliche Arbeit freigehalten hat

Sinan Koudsi

August 2003